

**REPUBLICA DE CUBA**  
**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA**  
**CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL**  
**DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS**

**REGULACION No. 18 - 07**

**REQUERIMIENTOS PARA ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y**  
**BIOEQUIVALENCIA**

## **CONTENIDO:**

1. GENERALIDADES.....	3
2. DEFINICIONES .....	4
3. REQUERIMIENTOS PARA ENSAYOS DE BIODISPONIBILIDAD .....	7
4. REQUERIMIENTOS PARA ENSAYOS DE BIOEQUIVALENCIA.....	8
5. CARACTERÍSTICAS GENERALES PARA EL DISEÑO DE LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD/ BIOEQUIVALENCIA .....	13
6. OTRAS CONSIDERACIONES .....	19
7. BIBLIOGRAFÍA.....	21
8. ANEXOS.....	23
<b>Anexo No. 1</b> Listado de medicamentos esenciales de la OMS para cuyos registros las autoridades reguladoras solicitan generalmente estudios de bioequivalencia .....	24
<b>Anexo No. 2</b> Listado de Sustancias con sospechas de Bioinequivalencia.....	25
<b>Anexo No. 3</b> Listado de Prioridades para la realización de estudios de BE .....	27
<b>Anexo No. 4</b> Guía para elaboración de protocolo de estudios de bioequivalencia ....	28
<b>Anexo No. 5</b> Listado de productos de Referencia Recomendados por la OMS.....	41
<b>Anexo No. 6</b> Tablas de los tamaños de muestras, según parámetros estadísticos.....	45
<b>Anexo No. 7</b> Evaluación de riesgo sanitario de los medicamentos.....	44

## **1. GENERALIDADES**

La biodisponibilidad de una sustancia activa de un medicamento debe conocerse y ser reproducible siendo especialmente necesario cuando se trata de un producto multiorigen que sustituye a otro. Diferentes factores pueden contribuir a las características de disponibilidad de un fármaco, entre ellos, solubilidad, velocidad de disolución o liberación, permeabilidad, degradación gastro-intestinal, biotransformación, u otros. Cada uno de estos factores deben ser estudiados individualmente para garantizar el adecuado diseño de la formulación, así como la evaluación preclínica y clínica.

La población requiere productos de calidad, seguros y eficaces con independencia de su fabricante, precio y de la condición que este tenga de innovador o copia. Por ello, los medicamentos aprobados para su comercialización deben ser clínicamente intercambiables, ya que solamente así la prescripción médica y la dispensación de uno u otro no tendrá efectos terapéuticos diferentes para el paciente. La intercambiabilidad terapéutica de productos farmacéuticos multiorigen siempre deberá estar documentada en las solicitudes de Inscripción del Registro de Medicamentos mediante estudios in vivo, tales como estudios de bioequivalencia, estudios farmacodinámicos comparativos en humanos y ensayos clínicos comparativos, o mediante ensayos in vitro como los de disolución, según proceda.

Los estudios de bioequivalencia constituyen una alternativa práctica de garantizar la equivalencia biológica, teniendo en cuenta lo difícil que resulta evaluar directamente la equivalencia terapéutica (estudios que no resultan sencillos, rápidos, ni económicos). Cuando se pretende introducir en el mercado una alternativa farmacéutica o un genérico, no es necesario generalmente realizar estudios fármaco-toxicológicos, sin embargo es muy probable que deban realizarse estudios de bioequivalencia para demostrar la analogía entre la formulación genérica y la original.

Esta regulación actualiza la Reg 18-99 Requerimientos para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia. Establece los aspectos fundamentales para definir la realización de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, atendiendo a la novedad y categoría de los medicamentos según se clasifican en los Requisitos para la Solicitud de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano vigentes e incluye una "Guía para la Confección del Protocolo de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia" que contiene los aspectos prácticos y metodológicos que deben considerarse durante la planificación de un ensayo, conforme lo establecido en las Buenas Prácticas Clínicas vigentes en el país.

La aplicación de esta regulación, lleva implícito el análisis y la revisión de otros documentos normativos relacionados con esta temática que se deben tener en consideración para la decisión de la realización de un estudio de Bioequivalencia y la elaboración de su protocolo, se incluyen las Regulaciones vigentes de :

- Requerimientos de la Demostración de Intercambiabilidad Terapéutica para el Registro de los Productos Farmacéuticos Multiorigen
- Requerimientos para Aplicar, Diseñar, y/o Aprobar un Ensayo de Disolución en Cápsulas y Tabletas de Liberación Inmediata.
- Buenas Prácticas Clínicas

- Requerimientos para la Notificación y el Reporte de Eventos Adversos Graves e Inesperados en los Ensayos Clínicos
- Buenas Prácticas de Laboratorio de Control de Medicamentos
- Buenas Prácticas de Fabricación
- Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos
- Requisitos para la Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano.

Este documento, pone a disposición de los profesionales que están vinculados a Centros de Investigación-Producción que desarrollan medicamentos, Entidades Comercializadoras, de Servicio y Autoridades Reguladoras de otros países, la información necesaria para conocer acerca de la realización de estudios de biodisponibilidad en el caso de nuevos productos o bioequivalencia para los productos genéricos en Cuba, previa a la Solicitud de Inscripción para el Registro del medicamento.

## 2. DEFINICIONES

**Alternativa farmacéutica:** Los medicamentos son alternativas farmacéuticas cuando contienen la misma fracción terapéutica pero difieren en su forma química, en la forma farmacéutica o potencia. La fracción terapéutica podrá estar presente en forma de sal, éster, etc.

**Biodisponibilidad:** Medida de la cantidad de principio activo contenido en un medicamento que llega a la circulación sistémica y de la velocidad a la que ocurre el proceso.

**Biodisponibilidad absoluta:** Comparación de los niveles plasmáticos o de excreción urinaria alcanzados por un producto de comparación administrado por vía endovenosa frente al de prueba administrado por vía extravasal.

**Biodisponibilidad relativa:** Comparación de los niveles plasmáticos o de excreción urinaria alcanzados por un producto de comparación administrado por una vía diferente a la endovenosa (generalmente oral, IM), frente al de prueba administrado por la misma vía.

**Bioequivalencia:** Condición que se da entre dos medicamentos que son equivalentes farmacéuticos y que muestran similar biodisponibilidad (velocidad y magnitud) después de la administración en la misma dosis molar a la que sus efectos se espera que sean esencialmente los mismos, según una serie de criterios establecidos.

**Bioexenciones:** Son productos de liberación inmediata que a partir de su clasificación biofarmacéutica y aspectos como las propiedades farmacocinéticas, solubilidad, y excipientes, entre otras, están exentos de realizar estudios "in vivo".

**Biofarmacia:** Disciplina que describe en forma cuantitativa, la variabilidad de las respuestas terapéuticas en función de la mejor o peor formulación del medicamento.

**Clasificación Biofarmacéutica (SCB):** Clasifica los principios activos según la solubilidad y la permeabilidad.

**Correlación in vivo in vitro (IVIV):** Es la relación entre dos parámetros. Típicamente se obtiene como la relación entre la velocidad de disolución in vitro y la velocidad de entrada in vivo. Ver BD y BE. Modelo matemático predictivo que describe la relación entre una propiedad in vitro y una respuesta in vivo relevante.

**Equivalentes farmacéuticos:** Medicamentos que contienen cantidades idénticas del mismo principio activo (Ej.: la misma sal o éster de la misma molécula terapéutica) en formas farmacéuticas idénticas, pero que no necesariamente contienen los mismos ingredientes inactivos, que cumplen semejantes estándares y están destinados a la administración por la misma ruta.

**Equivalente terapéutico:** Cuando se trata de medicamentos equivalentes farmacéuticos que después de la administración a las mismas dosis molares sus efectos referidos a la seguridad y eficacia son esencialmente los mismos, demostrado con estudios apropiados.

**Esencialmente los mismos excipientes:** Se consideran así, excipientes del mismo tipo, en cuanto a que posean la misma función en la formulación (dispersante, agregante, espesante, etc) aunque no se trate de la misma molécula.

**Especialidad farmacéutica:** Medicamento que se presenta en envase uniforme y característico acondicionado para su uso y designado con nombre genérico o de marca.  
Sinonimia: Preparado medicamentoso; producto farmacéutico; producto terminado.

**Forma farmacéutica:** Forma o estado físico en la cual se presenta un producto para facilitar su fraccionamiento, dosificación, administración o empleo.  
Sinonimia: Forma de dosificación, Forma de dosis.

**Fracción terapéutica:** Parte de la sustancia activa de una formulación, responsable de la respuesta farmacológica en el medicamento.

**Intercambiabilidad terapéutica:** Posibilidad de utilizar en la práctica clínica indistintamente productos farmacéuticos intercambiables.

**Medicamento:** Toda sustancia o mezcla de sustancias fabricadas, vendidas, puestas a la venta o reconocidas para el tratamiento, el alivio, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad de un estado físico anormal o de los síntomas de una u otra en el hombre o para restablecimiento, corrección o modificación de funciones orgánicas en el hombre.

**Medicamentos bioequivalentes:** Equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuya biodisponibilidad (velocidad y magnitud) tras su administración en la misma dosis molar es parecida hasta tal punto que sus efectos son esencialmente los mismos, con respecto tanto a la eficacia como a la seguridad.

**Producto de Liberación Modificada:** Se refiere a cualquier cambio en forma de liberación de un producto. Incluye además de la definición, los diferentes tipos de liberación, ya sea prolongada, controlada, retardada, sostenida).

**Producto de Liberación Prolongada:** Es una forma de liberación extendida que difiere de la sostenida, puesto que en ella no se incluye una porción del principio activo que juegue el papel de una dosis inicial.

**Producto de Liberación Controlada:** Forma farmacéutica que contiene mayor cantidad de fármaco que una convencional, pero que lo libera mucho más lentamente (en períodos de horas, días y aún meses, en lugar de unos cuantos segundos). En esencia lo que se pretende es una situación donde la duración del efecto terapéutico se determine fundamentalmente por el tiempo que tarda el fármaco en liberarse de la forma farmacéutica y no como sucede con los métodos de liberación rápida por las propiedades farmacocinéticas de la molécula.

**Producto de Liberación Retardada:** Forma farmacéutica que requiere para el inicio de la absorción del principio activo el transcurso de un determinado período después de la administración de la forma de dosificación. Es una liberación retardada por ejemplo la del principio activo de una tableta con recubrimiento entérico.

**Producto de Liberación Sostenida:** Modalidad de liberación extendida que se logra con la liberación rápida de una dosis o fracción del principio activo, seguida de una liberación gradual de la dosis remanente por un período de tiempo prolongado. Esta liberación evita los altibajos de concentraciones plásmicas característicos de la administración sucesiva de formas convencionales y de liberación repetida y es típica de cápsulas que contienen gránulos recubiertos en los que se encuentra el principio activo.

**Producto de referencia o de comparación:** Producto farmacéutico con el cual el nuevo producto debe ser intercambiable. El producto de referencia es normalmente el producto innovador. (Ver Anexo No. 6).

**Producto farmacéutico intercambiable:** Es el producto terapéuticamente equivalente a un producto de referencia.

**Producto farmacéutico multiorigen:** Productos farmacéuticamente equivalentes que pueden o no ser terapéuticamente equivalentes.

**Producto Genérico:** Son los que contienen un mismo principio activo y se comercializan bajo la denominación común internacional o bajo una marca. Se fabrican por múltiples fabricantes y en muchas ocasiones no tienen la misma fortaleza, ni la misma forma de dosis, que el producto innovador. El nombre genérico en cambio se utiliza para denominar un principio activo que no está amparado por marca y coincide en general con la denominación común internacional de la sustancia.

### **3. REQUERIMIENTOS PARA ENSAYOS DE BIODISPONIBILIDAD.**

3.1. La definición de conductas con respecto a la necesidad de los estudios de biodisponibilidad que deben ejecutarse previo a la presentación de un medicamento para su inscripción en el Registro de medicamentos de uso humano, deberá tener en cuenta la

categoría, según el grado de novedad (establecida en los requisitos para la solicitud de Registro de medicamentos de uso humano, vigente), sus características (forma farmacéutica, indicaciones, toxicología, otras) y conocimientos acerca de la farmacocinética del producto, entre otros aspectos.

- 3.2 Se requiere la presentación de estudios de biodisponibilidad en los casos de medicamentos novedosos, entiéndase como: cualquier sustancia químicamente definida, desconocida, nueva sustancia obtenida por síntesis química, fermentación, aislamiento de fuentes naturales, nuevos ésteres o sales de sustancias existentes en el mercado; nuevo en el país y el mundo.
- 3.3. Para tomar una decisión adecuada con respecto al diseño a utilizar (dosis única, dosis múltiples, influencia de los alimentos u otros) para un estudio de este tipo, es necesario tomar en consideración las características químico-farmacéuticas (tipo de liberación, vía de administración, tipo de cubierta, u otros) y el perfil farmacológico del producto (antiarrítmicos, tuberculostáticos, antineoplásicos, inmunorreguladores), como elementos importantes.
- 3.4 Para los diseños a dosis única los parámetros farmacocinéticos empleados son: Área bajo la curva ( $AUC_{0-\infty}$ ), Concentración máxima ( $C_{max}$ ), tiempo para alcanzar la concentración máxima ( $T_{max}$ ) y Tiempo Medio de Residencia (MRT); para los diseños a dosis múltiples es necesario evaluar el Área bajo la curva durante un intervalo de dosificación.
- 3.5 Los estudios de biodisponibilidad se evalúan fundamentalmente mediante el análisis de los datos de niveles plasmáticos, aunque también pueden evaluarse los datos de las curvas de excreción urinaria (directa o acumulativa) y otros fluidos biológicos.
- 3.6 Para la solicitud de Inscripción en el Registro de Medicamentos los productos de Categoría A deberán incluir en la documentación correspondiente a la Parte IV. Información Clínica:
  - a) Información sobre los estudios de biodisponibilidad realizados en animales.
  - b) Información de todos los estudios farmacológicos, farmacocinéticos y clínicos que permitan realizar la evaluación de la biodisponibilidad absoluta y/o relativa del producto en la forma farmacéutica presentada.
  - c) Resultados de estudios de biodisponibilidad en voluntarios sanos, teniendo en cuenta la categoría farmacológica del producto, en los casos en que no proceda, deberá justificarse la realización en pacientes.
  - d) Resultados de los estudios de biodisponibilidad absoluta, en los que se tendrá en cuenta que cuando resulta imposible la administración del producto por vía IV, puede utilizarse en su lugar la vía IM, administrando una suspensión estéril (micronizada) como sustancia de referencia o en ciertas circunstancias donde la administración IM no es posible, (ej. razones de seguridad) puede utilizarse como referencia una solución oral.
  - e) Información acerca de otros estudios realizados que evalúen la administración conjunta del producto con alimentos, otros medicamentos que pueden afectar su biodisponibilidad y/o

estudios en pacientes con enfermedades o condiciones que pueden repercutir en su biodisponibilidad (insuficiencia renal, hepática, trastornos gastrointestinales, edad).

f) Se deberá presentar cualquier otra información que aporte elementos para la evaluación de la biodisponibilidad del producto.

3.7 Los protocolos de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia que se realicen en el país deberán estar autorizados por el CECMED previo a su ejecución en todos los casos.

#### **4. REQUERIMIENTOS PARA ENSAYOS DE BIOEQUIVALENCIA.**

4.1 Cuando un fármaco y/o sus metabolitos pueda detectarse en concentraciones significativas en un fluido biológico accesible (sangre total, suero, plasma, orina) se prefiere los estudios de bioequivalencia. Cuando sus concentraciones no puedan ser cuantificables en estos fluidos, puede ser necesario realizar los estudios farmacodinámicos comparativos o los ensayos clínicos controlados para demostrar su equivalencia.

4.2 Los estudios de bioequivalencia se realizarán preferiblemente con el producto disponible en el mercado, cuando se trate de un producto registrado. En el caso del producto de prueba podrán presentarse estudios con escala piloto, siempre y cuando sean representativos del método de fabricación industrial.

4.3 Para las nuevas asociaciones de principios activos conocidos en el país y/o en el extranjero, con acción sistémica, tiene carácter obligatorio la presentación de este tipo de estudios comparando el monofármaco con la asociación.

4.4 Para los medicamentos con uno o más de un principio activo que se emplean por primera vez en Cuba, (de uso reconocido en el extranjero) y medicamentos con uso nacional establecido (elaborado con una nueva formulación y/o un nuevo fabricante), siempre que no se trate del producto innovador, es necesaria la realización de un análisis del riesgo del producto y su uso clínico. Por esta razón se deben tener en consideración la realización de estudios de bioequivalencia en los casos que mencionaremos a continuación:

4.4.1 **Productos farmacéuticos orales de liberación inmediata con acción sistémica** que reúnan una o más de las siguientes características:

##### **Propiedades Físico-químicas desfavorables, tales como:**

- Baja Solubilidad en agua ( $< 5$  mg/mL).
- Baja velocidad de disolución, cuando la misma en el estómago es crítica para la absorción ( $< 50$  % en 30 minutos).
- El tamaño de la partícula o área de superficie es limitante a la absorción.
- Características físicas estructurales tales como polimorfismo, complejos pobremente solubles o solvatos.
- Alta relación excipiente/principio activo ( $> 5$ ).
- Indicio de interacciones principio activo/excipiente.
- Excipientes con propiedades hidrofílicas o hidrofóbicas pronunciadas.

##### **Evidencias farmacocinéticas de:**

- Absorción localizada (ej. en duodeno, ventana de absorción)



- Biodisponibilidad absoluta baja (inferior al 30 %).
- Metabolismo de primer paso hepático elevado ( mayor del 70 % ).
- Que requiere liberación y absorción muy rápida para la obtención de niveles plasmáticos significativos que avalen su eficacia.
- Inestabilidad del fármaco en el tractus gastrointestinal.
- Farmacocinética no lineal en todo el rango terapéutico (metabolismo saturable, de orden 0, no proporcional o dosis dependiente ).

**Propiedades farmacodinámicas, tales como:**

- Curva dosis respuesta pronunciada (pequeños cambios en la dosis determinan importantes variaciones en los efectos).
- Fármacos con estrecho margen terapéutico (cuyo uso eficaz y seguro requiere cuidadosa dosificación y monitoreo del paciente), definidos como:
  - a) El cociente entre la dosis letal media ( $DL_{50}$ ) y la dosis eficaz media ( $DE_{50}$ ), es menor que 2.
  - b) El cociente entre la concentración tóxica mínima y la concentración eficaz mínima es menor que 2.
  - c) Medicamentos que aunque no presenten margen terapéutico estrecho contengan sustancias medicamentosas que estén sujetas a concentración medicamentosa terapéutica o monitoreo farmacodinámico.

**Evidencias clínicas:**

- Cuando se trate de fármacos con antecedentes documentados de problemas de biodisponibilidad, por sí mismo o de similar estructura química, formulación o evidencias de efectos terapéuticos no comparables.
- Para productos con varias fortalezas de la sustancia activa, el estudio de bioequivalencia se realizará para una sola de estas fortalezas. La elección de la misma debe justificarse sobre la base de argumentos analíticos, farmacocinéticos y de seguridad. Además, debe cumplirse con cada una de las siguientes condiciones:
  - a) La disponibilidad sistémica farmacocinética ha demostrado ser lineal en todo el rango terapéutico (si este no es el caso, deberá emplearse la fortaleza donde la sensibilidad es la mayor para identificar las diferencias entre los productos).
  - b) Su composición es similar y proporcional a la formulación de mayor fortaleza. Similar también puede interpretarse como las diferentes concentraciones de los medicamentos que están dentro del alcance de los cambios permitidos bajo la categoría de “Componentes y composición” tratada en la guía SUPAC-IR.

**4.4.2 Productos farmacéuticos orales de liberación modificada** (ya sea prolongada, controlada, retardada, sostenida), diseñados para actuar por absorción sistémica tras su administración o a través de sistemas de liberación transdérmicos.

- Para este grupo, los estudios de bioequivalencia están recomendados para demostrar que:
  - a) La formulación de prueba posee las propiedades de liberación modificada que se le atribuyen.
  - b) La formulación de prueba no libera el principio activo de forma brusca (no efecto dumping).

- c) La formulación de prueba y referencia son bioequivalentes después de ser administradas en dosis única o en dosis repetida (en estado estacionario).
- d) El efecto que ejercen los alimentos sobre ambas formulaciones (prueba y referencia) es semejante.
- Los aspectos señalados anteriormente generalmente se comprueban mediante la realización de los siguientes estudios:
    1. A dosis única, cruzado, aleatorizado, con 2 tratamientos, 2 períodos, 2 secuencias, en condiciones de ayuna, comparando iguales dosis de las formulaciones de prueba y referencia.
    2. A dosis repetidas (estado estacionario), cruzado, aleatorizado, con 2 tratamientos, 2 períodos, 2 secuencias, en condiciones de ayuna, comparando iguales dosis de las formulaciones de prueba y referencia.
    3. Evaluando el efecto de los alimentos a dosis única, cruzado, aleatorizado, con 3 tratamientos, 3 períodos, 6 secuencias, comparando iguales dosis de la formulación de prueba administrada en condiciones de ayuna y la formulación de prueba y referencia administradas inmediatamente después de un desayuno estándar.
  - Para productos en forma de **tabletas** y cápsulas con diferentes fortalezas, generalmente se realizará un estudio a dosis única, cruzado, aleatorizado, con 2 tratamientos, 2 períodos, 2 secuencias, en condiciones de ayuna, para cada fortaleza. Los estudios a dosis repetida y a dosis única evaluando el efecto de los alimentos se realizarán con la formulación de mayor fortaleza.
  - Para productos en forma de **cápsulas** que se presenten como sistemas multiparticulados recubiertos con diferentes fortalezas generalmente se realizará un estudio a dosis única, en ayunas para la formulación de mayor fortaleza, aportando adicionalmente datos que demuestren que la composición de las formulaciones de menor fortaleza son proporcionales a la de mayor fortaleza y que las cápsulas contienen idénticas partículas recubiertas. Para las formulaciones de menores fortalezas, los estudios a dosis única pueden postergarse sobre la base de que los perfiles de disolución de todas las fortalezas son similares y que todas las fortalezas tienen el mismo mecanismo de liberación. Los estudios a dosis repetida y a dosis única evaluando el efecto de los alimentos se realizarán con la formulación de mayor fortaleza.
  - Para los **productos de liberación transdérmica** se tomarán en consideración aspectos tales como:
    - a) La bioequivalencia de los mismos debe ser evaluada con el producto innovador mediante estudios realizados a dosis única, así como, tras la administración de dosis repetida.
    - b) El sitio de aplicación debe ser en la misma superficie corporal para ambos productos (prueba y referencia).
    - c) Cuando se solicite la autorización de comercialización para formulaciones de diferentes fortalezas, los estudios de bioequivalencia pueden ser realizados con la de mayor fortaleza.
    - d) Por tratarse generalmente de formulaciones altamente variables, se recomienda evaluar la variabilidad intraindividual y en particular, determinar la influencia de sus propiedades biofarmacéuticas sobre esta variabilidad mediante la realización de estudios con diseños replicados.

- e) Si se comparan formulaciones con diferentes mecanismos de liberación (reservorios VS matriz) el estudio debe incluir un diseño replicado para evaluar la interacción sujeto por formulación.
  - f) Ambos productos (prueba y referencia) deben demostrar el mismo o menor grado de irritabilidad local, adhesibilidad a la piel, fototoxicidad y sensibilización, así como, similar perfil de eventos adversos sistémicos comparado con el producto de referencia.
- 4.4.3 Productos farmacéuticos, ni orales, ni parenterales, diseñados para actuar por absorción sistémica (por ejemplo parches transdérmicos, supositorios, óvulos vaginales, etc.).
- 4.4.4 Productos farmacéuticos que presenten una nueva vía de administración o forma farmacéutica.
- 4.4.5 Productos farmacéuticos con nuevas concentraciones que no se ajusten al rango posológico aprobado.
- 4.4.6 Productos farmacéuticos en los que se introducen nuevas sales, ésteres y otros, diferentes a los conocidos.
- 4.4.7 Cuando se trate de productos que estén indicados para condiciones serias que requieran asegurarse de la respuesta terapéutica por tratarse de fármacos con riesgo de fallo terapéutico o de menor seguridad clínica.
- 4.4.8 Productos farmacéuticos que sufren **cambios** o se realice en ellos una reformulación o se produzcan cambios en el proceso de manufactura que puedan traer como consecuencia variaciones en la biodisponibilidad del mismo a menos que se justifique lo contrario.
- 4.5 Con respecto a la vía de administración, los estudios se realizan generalmente para las formas farmacéuticas de sólidos para la administración oral, sin embargo esto no quiere decir que el resto de las formulaciones para uso sistémico estén exentas de estos estudios, por ejemplo, los inyectables en soluciones oleosas, suspensiones, polvos para suspensión oral, supositorios, transdérmicos y otras formas farmacéuticas que se absorben y llegan a la circulación sistémica. Es necesario evaluar independientemente cada caso de manera muy particular.
- 4.6 Productos farmacéuticos para uso local que no son soluciones (oral, nasal, ocular, dérmica, rectal, vaginal, inhalatoria) y destinados para actuar sin absorción sistémica, el análisis de bioequivalencia sobre la base de exposición sistémica no es aplicable, por lo que la condición de bioequivalente debe evaluarse mediante estudios farmacodinámicos o ensayos clínicos comparativos. La NO presentación de los mismos debe ser justificada.
- 4.7 Condiciones en que **NO** resulta necesaria la presentación de estudios de bioequivalencia:
- a) Fármacos para ser administrados por vía parenteral (Intravenosa, Intramuscular, Subcutánea, Intratecal) como solución acuosa que contengan la(s) misma(s) sustancia(s) activa(s) y similar concentración y esencialmente los mismos excipientes

en concentraciones comparables a un producto registrado. Se exceptúan los productos biológicos y/o biotecnológicos que por sus características especiales, requieren un tratamiento particular.

- b) Soluciones orales que contienen la(s) sustancia(s) activa(s) en la misma concentración y no contienen un excipiente que se conoce o sospeche que pueda afectar el tránsito intestinal o la absorción de la sustancia activa.
- c) Polvos para reconstituir en solución; cuando la solución reúna cualquiera de los criterios señalados en los dos puntos anteriores.
- d) Fármacos de uso tópico, de acción *in situ*, preparado en solución acuosa que contienen la(s) misma(s) sustancia(s) activa(s) en la misma concentración y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables sin que esto excluya el requerimiento de niveles sanguíneos del fármaco.
- e) Fármacos de administración oral que no son formulados para ser absorbidos (Ej. antiácidos, radiopacos) esto no excluye el requerimiento de niveles sanguíneos del fármaco.
- f) Fármaco para uso óptico u oftalmológico preparados en solución acuosa que contienen la(s) misma(s) sustancia(s) activa(s) en la misma concentración y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables.
- g) Cuando el producto ha sufrido cambios menores en su formulación (Ej. colorantes, saborizantes, preservativos, etc.).
- h) Fármacos para ser inhalados o utilizados en forma de sprays nasales (atomizador, pulverizador, etc.) administrados con o sin el mismo dispositivo, preparados en solución acuosa que contienen la(s) misma(s) sustancia(s) activa(s) en la misma concentración y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables.
- i) Productos farmacéuticos destinados a actuar sin absorción sistémica, que no estén en solución, para uso no sistémico (oral, nasal, ocular, dérmicos, rectal, vaginal).
- j) En aquellos casos donde la biodisponibilidad del producto que ha sufrido cambios se ha investigado y se ha establecido una aceptable correlación entre su eficacia *In Vivo* y su disolución *In Vitro*, el estudio de bioequivalencia puede postergarse si la velocidad de disolución *In Vitro* del nuevo producto es similar al producto ya aprobado bajo las mismas condiciones de estudio empleado para establecer la correlación.

Para ejemplificar el capítulo sobre la caracterización de algunos productos con respecto a sus requerimientos de demostración de bioequivalencia, se anexan 2 listados en los que se incluyen los medicamentos esenciales de la OMS para cuyos Registros las autoridades reguladoras (Canadá, EE.UU y Alemania) solicitan generalmente estudios de Bioequivalencia (Anexo No. 1) y un listado (resultado de una extensa búsqueda bibliográfica) que identifica un total de 113 sustancia con reconocida sospecha de bioinequivalencia (Anexo No. 2). Se incluye además el listado de los productos que tienen prioridad en nuestro país para la realización de estudios de bioequivalencia en el Anexo No. 3.

## **5. CARACTERÍSTICAS GENERALES PARA EL DISEÑO DE LOS ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD/ BIOEQUIVALENCIA**

Los estudios de bioequivalencia básicamente son estudios de biodisponibilidad comparada, diseñados para evaluar *In Vivo* el comportamiento de un medicamento genérico (producto de prueba) en relación al producto de referencia (producto innovador)

con el objetivo de establecer la equivalencia entre ambos productos. A continuación se describen los principales aspectos a tomar en consideración para el diseño y conducción de un estudio de biodisponibilidad o bioequivalencia. El diseño debe realizarse a partir de suficiente información sobre la farmacodinamia y la farmacocinética de los productos en estudio. El diseño y conducción de los mismos debe realizarse sobre la base de las Buenas Prácticas Clínicas y de Laboratorio.

### **5.1 Diseño.**

La principal finalidad de los diseños en los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia es llegar a controlar al máximo la mayor parte de las fuentes de variación en este tipo de estudios. La variabilidad individual es, sin lugar a dudas, la principal causa, de ahí que sea importante poder estimarla. En estos estudios el diseño cruzado y aleatorizado es el más frecuente, si el número de formulaciones a evaluar es dos, este diseño con dos tratamientos, dos períodos y dos secuencia de administración es el diseño de elección. Otros diseños pueden emplearse como el diseño en paralelo para fármacos con tiempo de vida media de eliminación muy largo o el diseño replicado para productos con una alta variabilidad intraindividual. En ambos casos deben quedar bien justificados en el protocolo del estudio.

De forma general, se realizan a dosis única, sin embargo, en determinadas circunstancias se requiere la administración de los productos (prueba y referencia) en dosis repetida con el objetivo de obtener el estado de equilibrio estacionario. Se requerirá un estudio empleando dosis repetida cuando:

- El fármaco presente una farmacocinética dosis o tiempo dependiente.
- El fármaco sea un producto de liberación modificada.
- Las concentraciones del fármaco o sus metabolitos en plasma después de la administración de una dosis única se encuentren por debajo del límite de detección del método analítico.
- Si la variabilidad intraindividual en los valores de concentración plasmática o los parámetros de disposición cinética dificulta la posibilidad de demostrar bioequivalencia en un estudio a dosis única y esta variabilidad se reduce al alcanzar el estado estacionario.

### **5.2 Sujetos.**

#### **5.2.1. Selección de los sujetos.**

Los sujetos seleccionados deben ser lo más homogéneo posible con el objetivo de disminuir la variabilidad y permitir determinar las diferencias entre las formulaciones

estudiadas. Estos estudios deben realizarse normalmente en voluntarios sanos, con criterios de inclusión y exclusión detallados, según el caso. Los sujetos pueden ser de ambos sexos, sin embargo, en el caso del sexo femenino, debe evaluarse cuidadosamente la posibilidad de quedar embarazada durante el estudio o de estarlo a la hora de su inclusión. La edad, debe estar entre los 18 y los 55 años, el peso corporal dentro del rango normal, (índice de masa corporal o estar dentro del 10 % del peso corporal ideal para la altura). Se realizará chequeo clínico conformado por un interrogatorio, un examen físico y exámenes de laboratorio clínico para definir su condición de voluntario sano. En ocasiones en dependencia del fármaco evaluado será necesario indicar exámenes complementarios especiales antes, durante y al final del estudio. Los sujetos deben ser preferiblemente no fumadores y sin antecedentes de consumo de bebidas alcohólicas, fármaco dependencia o

consumo de drogas de abuso. En caso de incluir fumadores se llevará un registro de los mismos.

#### 5.2.2. **Paciente VS sujetos sanos.**

Si se conoce que el fármaco a evaluar ocasiona eventos adversos moderados o graves o que su efecto farmacológico es considerado inaceptable o que entraña algún riesgo para el voluntario sano se considerará utilizar a pacientes:

- Que no lo estén tomando y para el cual está indicado el fármaco.
- Pacientes que estén ingiriendo el fármaco.

Esta alternativa debe quedar justificada en el correspondiente protocolo del estudio.

#### 5.2.3. **Número de sujetos.**

El número de sujetos necesarios estará determinado por:

- La varianza residual relacionada con el parámetro farmacocinético principal que se evalúa, calculado a partir de un estudio piloto, de estudios previos o de datos publicados.
- Del nivel de significación estadístico,  $\alpha$ , adoptado para comparar las formulaciones.
- De la potencia del ensayo ( $1-\beta$ ), es decir, de la probabilidad de detectar la diferencia D, si es que existe.

El número de sujetos debe calcularse por métodos adecuados y no deberá ser inferior a 12 a menos que se justifique. En la mayoría de los estudios el número de sujetos necesarios está entre 18 y 30. (Ver Anexo No. 4)

#### 5.3. **Estandarización del estudio.**

Las condiciones del estudio deben estandarizarse para reducir al mínimo la variabilidad de todos los factores involucrados, excepto aquellos para los cuales se diferencian los productos que se estudian. De forma general se tomarán las siguientes medidas:

- a) Los sujetos deben estar preferiblemente en ayunas al menos durante la noche antes de la administración de los productos (10 a 12 horas).
- b) La administración de los productos se realizará en el horario de la mañana (8:00 AM). En caso contrario se justificará.
- c) La administración de los productos se realizará con agua (200 a 250 mL).
  
- d) La ingestión de alimentos y líquidos después de la administración deberá estandarizarse respecto a su composición y horario de la ingestión, durante el periodo de toma de muestras de sangre.
- e) No administrar alimentos o bebidas que interfieran con la función de los sistemas circulatorios, gastrointestinal, hepática o renal tales como: alcohol, bebidas que contengan xantinas (café, té, chocolate, cola), refrescos carbonatados y jugos de fruta como el de toronja.
- f) Se restringirá al máximo la actividad física al menos durante las primeras 4 horas posteriores a la administración de los productos.
- g) Los sujetos no deben ingerir ningún medicamento (excepto la medicación concomitante especificada en el protocolo del estudio) durante un periodo razonable (7 a 15 días) antes de comenzar el estudio y posterior a la administración de los productos hasta finalizado el estudio.

- h) Los sujetos deben ser preferiblemente no fumadores. En caso contrario, se llevará control en cada caso.
- i) Si existen evidencias documentadas para el producto de referencia respecto a la interacción de los alimentos con la absorción y la biodisponibilidad del mismo, el estudio deberá diseñarse tomando en consideración estos aspectos.

#### **5.4. Fármaco de prueba y de referencia.**

Se seleccionará como producto de referencia al producto innovador para los genéricos relacionados debido a que su calidad ha sido bien evaluada y su eficacia y seguridad han sido establecidas mediante ensayos clínicos y los esquemas de monitoreo postcomercialización. En el Anexo No. 5 se relacionan los productos innovadores que la OMS recomienda para la comparación de aquellos productos que se encuentran en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS.

El producto de prueba utilizado en el estudio de bioequivalencia debe fabricarse siguiendo las normas de Buenas Prácticas de Manufactura vigentes en el país. Para las formas farmacéuticas orales con acción sistémica, el producto de prueba debe proceder de un lote con escala de fabricación piloto, que mantiene los mismos principios del lote de comercialización y tiene al menos 1/10 de su escala o 100 000 unidades de dosis, lo que sea de mayor tamaño.

El patrocinador del estudio deberá conservar un número suficiente de muestras de todos los productos empleados en el estudio hasta un año posterior a la fecha de vencimiento de estos o hasta 2 años después de terminado el estudio.

#### **5.5. Periodo de lavado.**

Entre cada periodo de estudio existirá un periodo de lavado de 3 a 5 tiempo de vida media de eliminación terminal para garantizar la total eliminación del producto administrado según la secuencia de administración correspondiente. Será necesario prolongar este periodo si los metabolitos resultantes del proceso de biotransformación presentan tiempo de vida media prolongado.

#### **5.6. Obtención de muestras biológicas.**

La secuencia de obtención de muestras biológicas (sangre, plasma, suero, orina, etc.) o esquema de muestreo debe planificarse con la suficiente frecuencia que permita una adecuada estimación de la  $C_{max}$  y que cubra en una extensión lo suficientemente prolongada (3 a 5  $t_{1/2}$ ) la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo para calcular la magnitud de la absorción (ABC). Lo anterior se cumple si el ABC calcula desde  $t=0$  hasta el último valor de concentración plasmática cuantificable ( $ABC_{0-t}$ ) representa al menos el 80 % del ABC extrapolada hasta el infinito ( $ABC_{0-\infty}$ ).

Para fármacos que posean  $t_{1/2}$  de eliminación muy prolongado, la magnitud de la absorción puede estimarse adecuadamente empleando el método del ABC truncado. En los estudios a dosis repetida, si se conoce que existen diferencias en los niveles plasmáticos alcanzados a diferentes horas del día (ej. Influencia del ritmo circadiano en la biodisponibilidad del fármaco) el muestreo debe realizarse durante un ciclo completo de 24 horas.

Cuando la comparación del producto de prueba y el de referencia se basa en la determinación de una curva acumulativa de excreción urinaria en función del tiempo, la

colección de muestras de orina en un estudio a dosis única, debe realizarse con la suficiente frecuencia para permitir la determinación de la velocidad y cantidad excretada del fármaco o sus metabolitos.

### 5.7. Parámetros farmacocinéticos.

Obtenidos los valores de concentración tras la administración de los fármacos sometidos a estudio en el fluido biológico analizado (sangre, plasma, suero, orina, etc.) se estimarán mediante técnicas no compartimentales los parámetros farmacocinéticos que definen a la biodisponibilidad en magnitud y velocidad. Como parámetro de magnitud se calculará el área bajo la curva desde tiempo cero hasta el infinito ( $ABC_{0-\infty}$ ). Para ello primero se calcula el ABC desde  $t=0$  hasta el último tiempo de muestreo "t" donde los valores de concentración son cuantificables según el límite de cuantificación del método analítico empleado ( $ABC_{0-t}$ ). A continuación, se calcula el AUC extrapolada desde el último tiempo de concentración cuantificable hasta el infinito ( $AUC_{t-\infty}$ ) que resulta de dividir el valor de concentración estimado para el tiempo "t" y la constante de eliminación terminal  $k_e$  ( $AUC_{t-\infty} = C/k_e$ ).

El  $AUC_{0-\infty}$  será la suma del  $AUC_{0-t}$  y el  $AUC_{t-\infty}$ . Deberá especificarse el método de cálculo del AUC. Como parámetros de velocidad se calcularán la  $C_{max}$  y el  $t_{max}$ . Otros parámetros como la  $k_e$ , el  $t_{1/2}$  y el MRT podrán calcularse como información adicional.

Los datos de excreción urinaria son útiles para estimar la magnitud de la absorción en aquellos fármacos que se eliminan fundamentalmente por vía renal. Cuando se utilicen para estimar la velocidad de la misma debe justificarse adecuadamente. En este caso, se calculará la excreción urinaria acumulativa hasta un tiempo "t" ( $Ae_t$ ) y la extrapolada hasta el infinito ( $Ae_{\infty}$ ).

En los estudios a dosis repetida se estimarán los parámetros que definen la biodisponibilidad en magnitud y velocidad en el estado estacionario:

- Como parámetro de magnitud se calculará el AUC durante un intervalo de dosificación ( $ABC_{\tau}$ ).
- Como parámetro de velocidad se calculará además de la  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  y el  $t_{max}$  el HVD (50 % de la  $C_{max}$ ) fluctuación del pico (%PTF), el % SWING y la fluctuación del área bajo la curva (AUCF).

En ocasiones la bioequivalencia de un producto debe evaluarse midiendo los valores de concentración de un metabolito activo o inactivo en vez del producto original, si las concentraciones de la sustancia activa son muy bajas para ser medidas con exactitud en el fluido biológico de interés (Ej.: poca sensibilidad del método analítico, productos inestables en el fluido biológico o un  $t_{1/2}$  de eliminación muy corto para el producto original). Si el metabolito contribuye significativamente a la actividad total del fármaco y la farmacocinética del mismo no es lineal, será necesario determinar las concentraciones de ambos y evaluarlos posteriormente de forma individual.

Si se evalúan variables farmacodinámicas, las mediciones deben describir su curso detalladamente en función del tiempo, los valores iniciales en cada periodo deben ser comparables y el efecto máximo de la curva debe permanecer por debajo de la respuesta fisiológica máxima. Debe validarse la especificidad, exactitud y reproducibilidad del método para evaluar la variable farmacodinámica. El carácter no lineal de la relación Dosis/Respuesta debe tomarse en consideración así como los valores basales deberán corregirse durante el análisis de los datos.



## 5.8. Técnica analítica.

El trabajo analítico en un estudio de bioequivalencia debe realizarse según las normas de Buenas Prácticas de Laboratorio. El método analítico para cuantificar los niveles alcanzados por los productos en el fluido biológico utilizado en el estudio, deberá ser totalmente validado y documentado para alcanzar resultados confiables. El principal objetivo es demostrar la confiabilidad del método para la determinación cuantitativa de las concentraciones de un analito en una matriz biológica en específico. Los principales parámetros que deben ser evaluados para demostrar la eficacia y confiabilidad del método analítico son:

- Exactitud
- Precisión (intraensayo [repetibilidad], interensayo [precisión intermedia] e interlaboratorios [reproducibilidad])
- Linealidad
- Especificidad
- Rango
- Paralelismo (aplicable a ensayos biológicos en los cuales la curva dosis – respuesta sea lineal, de forma natural o transformada)
- Sensibilidad: - Límite de detección  
- Límite de cuantificación  
- Robustez

También deberá evaluarse la estabilidad del analito en la muestra biológica durante el periodo de almacenamiento y durante el proceso de extracción, así como, la solución stock. Además, será necesario validar el método de manejo y procesamiento de las muestras biológicas. Cualquier modificación del método analítico antes y durante el análisis de las muestras requiere de una adecuada validación.

## 5.9. Análisis estadístico de los datos.

Dirigido a evaluar cuantitativamente la diferencia que pueda existir entre la biodisponibilidad del producto de prueba y el de referencia. El AUC y la Cmax deberán ser transformados logaritmicamente antes de ser analizados mediante el test paramétrico de análisis de la varianza (ANOVA) asumiendo las siguientes fuentes de variación: formulaciones, periodos, secuencia y sujetos dentro de la secuencia. La tmax será analizada mediante pruebas no paramétricas sin que sean transformados los datos originales.

El criterio de bioequivalencia se tomará sobre la base del cálculo del intervalo de confianza del 90 % para el cociente de la media poblacional (prueba/referencia) de los parámetros evaluados lo cual es equivalente al test “t” de dos colas con la hipótesis nula de bioinequivalencia a un nivel de significación ( $\alpha$ ) del 5 %.

### 5.9.1 Toma de decisión.

Establecer y justificar el criterio de toma de decisión de bioequivalencia o no, del producto en estudio respecto al de referencia, estableciendo el rango de bioequivalencia dentro del que deben encontrarse los límites superior e inferior del intervalo de confianza calculado. Intervalos de aceptación utilizados con mayor frecuencia, para los principales parámetros farmacocinéticos:

- **Cociente AUC:** El intervalo de confianza del 90% de este parámetro, deberá estar dentro de un intervalo de bioequivalencia de 0.80 - 1.25. En caso de fármacos con estrecho margen terapéutico, será necesario estrechar dicho rango. En otro caso podría darse por válido un intervalo de aceptación mayor, siempre que sea aceptable desde el punto de vista clínico.
- **Cociente C<sub>max</sub>:** Este parámetro es más variable que el cociente AUC y puede ser necesario un intervalo de aceptación más amplio, por ejemplo 0.75 – 1.33. Generalmente se considera el intervalo de 0.80 - 1.25. Se justificará el intervalo empleado, teniendo en cuenta la seguridad y eficacia de la formulación evaluada. En caso de fármacos con estrecho margen terapéutico, será necesario estrechar dicho rango.
  - **t<sub>max</sub> – Diff:** Solo tiene sentido la evaluación estadística de t<sub>max</sub> si puede sostenerse desde el punto de vista clínico la necesidad de una liberación o acción rápida, o se dan signos de que exista una relación con la aparición de efectos adversos. El intervalo de confianza no paramétrico del 90% tiene que haber sido determinado por criterios clínicos. Deberá considerarse en cada caso la magnitud de la diferencia.
  - **Otros.** En el caso de otros parámetros, tendrán que calcularse los intervalos de confianza del 90% para la diferencia o el cociente de los valores medios previstos según se parta, de un modelo aditivo o multiplicativo respectivamente, tomando en consideración la transformación logarítmica o no de los mismos en cada caso.

Otros aspectos relacionados con la confección y elaboración de un protocolo para la realización de estudios de bioequivalencia se detallan en el Anexo No. 6

## 6. OTRAS CONSIDERACIONES

### 6.1 Farmacocinética no lineal

En la evaluación de bioequivalencia de dos formulaciones, la existencia de un metabolismo saturable implica un aumento considerable de la variabilidad. Aquellos fármacos que se eliminan en gran medida del organismo a través de una vía metabólica saturable, pequeños cambios en la biodisponibilidad de una formulación pueden causar variaciones importantes en el AUC del fármaco según el nivel de saturabilidad de la vía metabólica, la cual es variable para cada paciente. En estos casos, la demostración de bioequivalencia se realizará a través de estudios a dosis repetida con el objetivo de demostrar el posible efecto de saturación del metabolismo del mismo.

### 6.2 Fármacos Racémicos

Los estudios de Bioequivalencia in vivo para demostrar la intercambiabilidad terapéutica de un genérico de fármacos racémicos, serán realizados en base al estudio de los enantiómeros individuales a menos que:

- Ambos productos (prueba y referencia) poseen el mismo enantiómero (S o R) como principio activo, ó
- Ambos productos, contienen el racemato y sus enantiómeros presentan una farmacocinética lineal.

Para fármacos racémicos con cinéticas no lineales, la demostración de Bioequivalencia tomando en consideración los valores de concentración plasmática del fármaco total no son extrapolables a los enantiómeros individuales.

La demostración de Bioequivalencia es suficiente a partir del análisis de los valores de concentración plasmática del fármaco total cuando los enantiómeros de un fármaco racémico muestren propiedades farmacológicas similares e igual potencia en el efecto farmacológico deseado.

6.3 Para cualquiera de los casos ya sea estudio de biodisponibilidad o de bioequivalencia, previo a la presentación de la solicitud de autorización para inicio de ensayo clínico o de autorización de comercialización, deberá realizarse e incluir en la documentación, la evaluación de riesgo del producto, según lo establecido en el Anexo No. 7.

6.4 Con posterioridad al proceso evaluativo de la documentación presentada para la Solicitud de Inscripción, Renovación o Modificación al Registro de Medicamentos, el CECMED, podrá solicitar completamiento de documentación o mayor información sobre los estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia, realizados.

6.5 El CECMED será el responsable de la aprobación de los productos de referencia que se utilizarán durante la realización de los estudios de bioequivalencia. Para la propuesta del producto de referencia deberán ser revisados los listados de listado de productos de referencia recomendados por la OMS (Anexo No. 5) y los listados que aparecen al respecto en la regulación “Requerimientos de la Demostración de Intercambiabilidad Terapéutica para el Registro de los Productos Farmacéuticos Multiorigen” vigente.

6.6 Los promotores deberán conservar muestras testigos de los productos en estudio y de referencia, en el período comprendido hasta la fecha de expiración de los mismos. Estos deberán estar disponibles para cualquier verificación, cuando el CECMED lo considere necesario.

6.7 Aspectos relacionados con la correlación “in vivo” – “in vitro”, se tratan en la Regulación que establece los “Requisitos para aplicar, diseñar, y/o aprobar un ensayo de disolución en cápsulas y tabletas de liberación inmediata” y como tal serán considerados para el alcance de esta Regulación.

6.8 Durante el período de implementación de esta regulación, el CECMED trazará una estrategia de trabajo que permita una exigencia de modo escalonado de los estudios a presentar teniendo en cuenta las características de los productos a registrar y los aspectos que se han actualizado en esta Regulación.

## 7. BIBLIOGRAFIA

- 1 J.P. Skelly. Evolution of Regulatory Guidelines based upon Case Histories. The Second International Conference on Oral Controlled-Release Dosage Forms. 1994.
- 2 H.H. Blume, I. J. McGilveray and K. K. Midha. Conference on Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetic studies. BIO-international' 94. Eur. J. Pharmac. Sciences. 1995.
- 3 Normas Farmacológicas. República de Venezuela. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". 1995.
- 4 Code of Federal Regulations. 21 CFR, Parts 300 to 499. USA., 1995.
- 5 WHO. Technical Report Series. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Ginebra. No. 863. 1996
- 6 Guidance for Industry. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). FDA, 1997.
- 7 Approved Drug Evaluation with Therapeutic Equivalence Evaluations. FDA. CDER. USA. 1998
- 8 Requisitos para la Solicitud de Inscripción, Renovación y modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano. CECMED. MINSAP. Cuba. 1998.
- 9 Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration to Establish Interchangeability. Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) Products. A Manual for a Drug Regulatory Authority. Regulatory Support Series, No. 5. WHO, Geneva. 1999.
- 10 WHO Drug Information. Vol. 13, 1999.
- 11 Guidance for Industry Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Containing Certain Active Moieties/Active Ingredients Based on a Biopharmaceutics Classification System. *Draft Guidance*. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). January 1999
- 12 Farmacopea Española. Ministerio de Sanidad y Consumo, Secretaría General Técnica, y el Boletín Oficial del Estado, España, año 1999.
- 13 Reg 18-99. Requerimientos para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia. CECMED. 1999
- 14 P. Zapater, J.F Horga .Bioequivalencia y genéricos. Los estudios de Bioequivalencia. Una aproximación a sus bases teóricas, diseño y realización. Rev. Neurology 1999; 29 (12) 1235-1246

- 15 CECMED. Reg. 165 – 2000. Buenas Prácticas Clínicas. CECMED. Ciudad de La Habana. 2000.
- 16 Guía para Industria. Exenciones de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata en base a un sistema de clasificación biofarmacéutica. (CDER). FDA, 2000.
- 17 CPMP/EWP/QWP 1401/98 Note for Guidance on the investigation of Bioavailability and Bioequivalence studies. EMEA. London 2001
- 18 CECMED. Regulación No. 20 – 2001. Requerimientos de la demostración de intercambiabilidad terapéutica para el Registro de productos farmacéuticos multiorigen. CECMED. Cuba. 2001.
- 19 US Pharmacopeia and National Formulary, People United States Pharmacopeial Convention, USA, Año 2002.
- 20 Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Clasificación. Nehal A. Kasim, et al. Molecular Pharmaceutics Vol. XXXX, No. XXXX a page Est: 11.3. September 12, 2003.
- 21 Guidance for Industry. SUPAC-IR: Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, *In vitro* Dissolution Testing, and *In vivo* Bioequivalence Documentation Center for Drug Evaluation and Research (CDER) November 1995. CMC 5.
- 22 WHO. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requeriments to Establish Interchangeability. Draft 4<sup>th</sup> Revision. WHO, Geneva July 2005
- 23 Guidelines for Anatomic Therapeutics Chemistry (ATC) Classification. Nordic Council of Medicines, Norway. 2005.

## **8. ANEXOS**

**Anexo No. 1** Listado de medicamentos esenciales de la OMS para cuyos Registros las Autoridades Reguladoras solicitan generalmente estudios de bioequivalencia.

**Anexo No. 2** Listado de sustancias con sospechas de bioinequivalencia.

**Anexo No. 3** Listado de prioridades para la realización de estudios de bioequivalencia.

**Anexo No. 4** Guía para la elaboración del protocolo de los estudios de bioequivalencia.

**Anexo No. 5** Listado de productos de referencia recomendados por la OMS.

**Anexo No. 6** Tablas de los tamaños de muestras, según parámetros estadísticos, para estudios clínicos.

**Anexo No. 7** Evaluación de Riesgo Sanitario de los medicamentos.

## ANEXO No. 1

### LISTADO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA OMS PARA CUYOS REGISTROS LAS AUTORIDADES REGULADORAS SOLICITAN GENERALMENTE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA.

Acetazolamida, tab. 250 mg	Ketoconazol, susp. oral 100 mg/5mL, tab. 200 mg
Acido Nalidixico, tab. 500 mg	Levamisol (Clorhidrato), tab. 50 mg
Alopurinol, tab. 100 mg	Litio (Carbonato), cap. y tab. 300 mg
Amoxicilina, cap. 250 y 500 mg	Mebendazol, tab. chupable 100 mg
Azatioprina, tab. 50 mg	Mefloquina (Clorhidrato), tab. 250 mg
Biperiden (Clorhidrato), tab 2 mg	Mercaptopurina, tab. 50 mg
Carbamazepina, tab 100 y 200 mg	Metotrexate sódico, tab. 2.5 mg
Carbidopa 10 mg + Levodopa 100 mg, tab.	Metronidazol, tab. 200 y 500 mg
Carbidopa 25 mg + Levodopa 250 mg, tab.	Nifedipino, cap. 10 mg
Ciclosporina, cap. 25 mg	Procainamida (clorhidrato) tab.250, 500 mg
Ciprofloxacino (Clorhidrato), tab. 250 mg	Procarbazina (clorhidrato), cap. 50 mg
Clomifeno (Citrato), tab. 50 mg	Propranolol (clorhidrato), tab. 10, 20, 40 y 80 mg
Ciclofosfamida, tab. 25 mg	Pirazinamida, tab 500 mg
Doxiclicina (Hiclato), tab. y cap. 100 mg	Primetamina 25 + Sulfadoxina 500 mg, tab
Espironolactona, tab. 25 mg	Rifampicina, cap. y tab. 150 y 300 mg,
Etambutol (Clorhidrato), tab. 100 y 400 mg	Rifampicina 150 + Isoniacida 100 mg, tab.
Etinilestradiol, tab. 50 mcg	Salbutamol, tab. 2 y 4 mg
Etinilestradiol 30mcg+ Levonorgestrel 150mcg, tab.	Sulfametoxazol 200 + Trimetropin 40 mg ppsol/ 5 mL
Etinilestradiol 50 mcg +Levonorgestrel 150mcg, tab.	Sulfametoxazol 100 + Trimetropin 20 mg, tab.
Etinilestradiol 35 mcg + Noretisterona 1 mg, tab.	Sulfametoxazol 400 + Trimetropin 80 mg, tab.
Etopósido, cap. 100 mg	Sulfasalazina, tab. 500 mg
Fenitoína sódica, cap. 25 y 100 mg	Tamoxifeno (Citrato), tab. 10 y 20 mg
Flucitosina, cap. 250mg	Tolbutamida, tab. 500 mg
Fludrocortisona (acetato), tab. 100 mcg	Valproato de Sodio, tab.cub.ent. 200 mg
Furosemida, tab 40 mg	Verapamilo (Clorhidrato), tab. 40 y 80 mg
Insulina isophane, iny. 40, 80, 100 UI/mL	
Isosorbide (Dinitrato), tab. sublingual 5 mg	

Fuente: WHO. Technical Report Series. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Ginebra. No. 863. 1996

## ANEXO No. 2

### LISTADO DE SUSTANCIAS CON SOSPECHAS DE BIOINEQUIVALENCIA

Acetohexamida	Fenobarbital sódico
Acetaminofén	Fenoximetilpenicilina
Acido Acetilsalicílico	Fitomenadiona
Acido Ascórbico	Glibenclamida
Acido Fólico	Griseofulvina
Acido P Aminosalicílico	Haloperidol
Albendazol	Hidralazina (Clorhidrato)
Amiloride (Clorhidrato)	Hidroclorotiazida
Amitriptilina (Clorhidrato)	Hidrocortisona
Aminofilina	Ibuprofeno
Ampicilina	Indometacina
Atenolol	Insulina
Bencilpenicilina	Isoniazida
Benznidazol	Isoniazida + Rifampicina
Calcio (Folinato)	Isoniazida + Tioacetazona
Captopril	Ivermectin
Cicloserina	Levotiroxina sódica
Cimetidina	Medroxiprogesterona (Acetato depot)
Clofazimina	Meprobamato
Clomipramina	Metandrostenolona
Cloranfenicol (base, palmitato, succinato)	Metaqualona
Clordiazepóxido	Metildopa
Cloroquina (fosfato, sulfato)	Metiltiouracilo
Clorpromacina (Clorhidrato)	Metimazol
Clorpropamida	Metoclopramida (Clorhidrato)
Clortalidona	Metrifonate
Cloxacilina	Metilprednisolona
Colchicina	Metronidazol ( benzoato)
Dapsona	Niclosamida
Dexametasona	Nitrofurantoína
Diazepam	Noretisterona
Diazóxido	Noretisterona (Enantato)
Dietilcarbamazina	Noretisterona + Etilnilestradiol
Dietiletilbestrol	Oxamniquina
Digitoxina	Papaverina
Digoxina	Paraminosalicilato de sodio
Diloxanida (Furoato)	Penicilamina
Ergocalciferol	Pentobarbital
Ergometrina (Maleato)	Petidina (Clorhidrato)
Ergotamina (Tartrato)	Piperazina (Citrato)
Eritromicina (Etilsuccinato, estearato)	Pirantel (Embonato)
Espironolactona	Piridostigmina (Bromato)
Etosuximida	Praziquantel
Fenilbutazona	Prednisona



Prednisolona  
Primaquina (Difosfato)  
Procainamida  
Proguanil (Clorhidrato)  
Prometazina (Clorhidrato)  
Propantelina  
Propiltiouracilo  
Quinidina (Sulfato)  
Quinina (Sulfato , Bisulfato)  
Reserpina  
Salicilamida  
Secobarbital sódico  
Sulbexosazol

Sulfadimidina  
Sulfadiazina  
Sulfametoxazol  
Teofilina  
Tetraciclina (Clorhidrato)  
Tetranitrato de pentaeritritilo  
Tinidazol  
Tioacetazona  
Trinitrato de Glicerilo  
Triantereno  
Trihexifenidilo  
Warfarina

### ANEXO No. 3

#### LISTADO DE PRIORIDADES PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

1.	Fenitoína 50 mg, tabletas masticables
2.	Carbamazepina 200 mg, tabletas
3.	Valproato de magnesio 190 mg, tabletas
4.	Valproato de sodio 500 mg, tabletas
5.	Ciclosporina 200 mg, cápsulas
6.	Ciclosporina 25 mg, tabletas
7.	Ciclosporina A 100 mg, tabletas
8.	Verapamilo 80 mg, tabletas
9.	Carbonato de litio 250 mg, tabletas
10.	Digoxina 0,25 mg, tabletas
11.	Teofilina 170 mg, tabletas
12.	Warfarina sódica 10 mg, tabletas
13.	Warfarina sódica 2 mg, tabletas
14.	Ametopterín 2,5 mg, tabletas
15.	Etambutol, 250 mg, tabletas
16.	Tamoxifeno 20 mg, tabletas
17.	Indinavir 200 mg, cápsulas
18.	Lamivudina 150 mg, cápsulas
19.	Zidovudina 100 mg, cápsulas
20.	Estavudina 40 mg, cápsulas
21.	Otros antirretrovirales

## **ANEXO No . 4**

### **GUIA PARA LA ELABORACION DEL PROTOCOLO DE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA.**

En esta guía se especifican los aspectos a tener en cuenta durante la elaboración de un protocolo para ensayo de bioequivalencia tomando en consideración lo establecido en las Buenas Prácticas Clínicas vigentes en el país.

El Protocolo contará con los siguientes acápite:

#### **I) HOJA FRONTAL:**

En ella aparecerá el Título del estudio, nombre de la Institución que realiza el estudio, del Promotor, Monitor e Investigador Principal y código del estudio.

En página independiente deberá aparecer la hoja de aprobación de la Subdirección de Calidad con el nombre, firma de los autorizados para esta función y fecha de aprobación.

#### **II) INDICE:**

Para facilitar la búsqueda rápida de los acápite de interés.

#### **III) RESUMEN:**

Aparecerán de forma muy escueta los siguientes aspectos:

- ✓ Título del ensayo.
- ✓ Identificación del Promotor y Monitor del estudio.
- ✓ Objetivo y diseño del estudio.
- ✓ Centro donde se realizará
- ✓ Fase del ensayo clínico
- ✓ Variable principal de evaluación
- ✓ Tipo de población, No. de voluntarios y duración del tratamiento.

#### **IV) INFORMACION GENERAL:**

Incluirá:

1) Título del Proyecto: Ha de ser conciso pero informativo.

2) Tipo de Estudio: Generalmente se trata de estudios de Fase I

3) Nombre y dirección del Investigador Principal, relación de los colaboradores y el "Curriculum Vitae" de cada uno. Debe señalarse mediante símbolos la institución a que pertenecen.

4) Productos en Estudio: De todos los productos a utilizar debe especificarse la denominación común internacional de los principios activos, así como su nombre comercial, fabricante, denominación química, fórmula molecular.

5) Nombre y dirección del promotor, monitores e institución ejecutante.

6) Nombre, Fabricante y país del Producto de Referencia.

7) Composición del Comité de Ética y Revisión o Comité de Ética en la Investigación Científica.

8) Fechas: De aprobación del protocolo, de inicio del estudio y según cronograma la propuesta para terminación del estudio.

#### **V) INTRODUCCION:**

Se dará información sobre el problema en cuestión y su contexto. Debe incluirse una revisión exhaustiva de los conocimientos que se poseen sobre el fármaco y sobre el tema objeto de estudio. Debe brindarse el máximo de información sobre sus propiedades químicas y físicas, toxicidad, acción farmacológica y sobre los antecedentes biofarmacéuticos teniendo en cuenta un conocimiento razonable de los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos de la sustancia activa en cuestión.

Se brindará información acerca del producto de referencia, especialmente sobre el área bajo la curva (AUC), la concentración máxima ( $C_{max}$ ) y el tiempo máximo requerido para alcanzar la concentración máxima ( $t_{max}$ ), así como la varianza ( $\delta$ ) o el coeficiente de variación (CV).

Se dará una justificación del estudio propuesto, razón por la que se realiza, así como experiencias anteriores en estudios clínicos.

#### **VI) OBJETIVOS:**

Deben ser concretos y precisos, pueden dividirse en generales y específicos.

#### **VII) DEONTOLOGIA MÉDICA:**

##### **1) Consideraciones éticas generales en relación al ensayo:**

Se dará una justificación para la realización del estudio sobre la base de la información acerca de la seguridad y eficacia conocida del medicamento, facilitando información acerca de estudios preclínicos farmacológicos y toxicológicos realizados.

##### **2) Composición del comité de ética y revisión:**

Se dará información sobre la composición del Comité de Ética en la Investigación Clínica, especificando las funciones y responsabilidades de cada miembro.

##### **3) Información a los sujetos participantes (voluntarios sanos o pacientes) sobre las características y objetivos del estudio y cómo se obtendrá su aprobación:**

Se explicará cómo se informará a cada voluntario las características y los objetivos del estudio, así como la forma de obtener el consentimiento informado por escrito de cada uno de los participantes en el estudio.

##### **4) Preparación del personal para enfrentar posibles reacciones adversas que garanticen la seguridad de los sujetos, así como las medidas para garantizar esta actividad:**

Se brindará información sobre el personal disponible para enfrentar posibles reacciones adversas así como su formación y preparación para estos casos y el equipamiento con que se cuenta.

**5) Aprobación del protocolo por un comité de ética y revisión:**

El protocolo del estudio deberá ser sometido a la revisión por el Comité de Ética en la Investigación Clínica del sitio en que se realice el estudio, el cual lo evaluará desde el punto de vista ético, científico y metodológico. Una vez revisado y aprobado, emitirá su dictamen de forma escrita y firmada por todos su integrantes.

**6) Autorización de inicio de ensayo clínico por el CECMED:**

Deberá realizarse la solicitud al CECMED para la autorización de inicio del ensayo clínico, la cual debe ir acompañada del protocolo del estudio y del dictamen de aprobación del Comité de Ética y Revisión (CER) o Comité de Ética en la Investigación Científica (CEIC), que lo evaluó desde el punto de vista ético, científico y metodológico.

**VIII) CONCEPCION GENERAL:**

**1) Tipo de ensayo:**

Se especificará detalladamente el tipo de diseño, teniendo en consideración las ventajas del diseño de pruebas cruzadas para reducir la variabilidad de los sujetos. En situaciones determinadas, pueden elegirse otros métodos o diseños, pero éstos deberán justificarse.

También se definirá a qué fase corresponde, tipo de aleatorización, enmascaramiento del estudio, si se trata de un estudio de dosis única o de dosis repetida y su justificación. Tipo de sujetos seleccionados (voluntario sano o paciente), régimen de tratamiento, especificando si se realizará bajo ingreso hospitalario totalmente o compartido con ambulatorio.

Se describirán los grupos de estudio y de referencia y se explicará la forma de controlar la mayor parte de las fuentes de variación en este tipo de estudio.

Se describirá el tiempo de lavado propuesto y su justificación.

**2) Descripción del método de asignación a tratamientos y su procedimiento operacional:**

Se explicará la forma en que serán asignados los tratamientos a cada sujeto definiéndose claramente la secuencia de administración para cada uno de ellos, adjuntando el listado de aleatorización que se utilizará en el estudio.

**3) Número de sujetos a participar:**

El número de sujetos necesarios estará determinado por la varianza del error relacionada con la característica primaria que se estudie (calculada a partir de un experimento piloto, de estudios previos o de datos publicados), por el grado de significación deseado y por la desviación estándar del producto de referencia, compatible con la bioequivalencia, con la seguridad y eficacia conocida para éste. Deberá calcularse por métodos adecuados y no deberá ser inferior a 12, debe tomarse en consideración que la cifra aceptada internacionalmente en la actualidad oscila entre 18 y 30 sujetos. La desviación permisible generalmente es de +/- 20 %.

Conocidos estos parámetros, puede determinarse el número de voluntarios para un diseño cruzado y aleatorizado de dos formulaciones mediante la siguiente relación:

$$N > 2 \times \frac{\delta^2}{D^2} (t_{\alpha/2} + t_{\beta})^2 \quad \rightarrow \quad \begin{array}{l} \text{donde: } - \alpha = 0.05 \\ - \beta = 0.20 \\ - D = \text{Diferencia a detectar} \\ - \delta = \text{Varianza residual.} \end{array}$$

Si se dispone del coeficiente de variación (CV) y de la diferencia (D) que se quiere detectar (generalmente 20%), el número de voluntarios puede aproximarse mediante la siguiente expresión:

$$N > 15.68 \times \frac{(CV)^2}{D^2}$$

Cuando el número que se obtiene es impar, se debe aproximar por exceso a un número par. La expresión anterior puede simplificarse de la siguiente forma:

$$N \geq \frac{15.68 \times (CV)^2}{(0.20)^2} = \frac{15.68 \times (CV)^2}{0.04} = 392 \times (CV)^2$$

SD

donde el CV =  $\frac{SD}{\text{Media}}$  obtenida de un estudio piloto, de estudios previos o de datos publicados.

Si el AUC de la formulación de referencia tiene un CV igual a 0.15, 0.20, 0.25, 0.30 o 0.35 la expresión anterior conducirá a los siguientes números de sujetos:

- $N \geq 392 (0.15)^2 = 9$  sujetos.
- $N \geq 392 (0.20)^2 = 16$  sujetos.
- $N \geq 392 (0.25)^2 = 24$  sujetos.
- $N \geq 392 (0.30)^2 = 35$  sujetos.
- $N \geq 392 (0.35)^2 = 48$  sujetos.

Para un  $CV \geq 0.25$  el fármaco es considerado como altamente variable necesitándose en este caso otros diseños como por ejemplo el diseño replicado.

#### 4) Periodo de lavado:

Se especificará el tiempo que debe transcurrir entre un periodo y otro para permitir que el producto administrado (prueba o referencia) sea eliminado totalmente del organismo.

Generalmente este tiempo oscila entre 3 y 5 tiempos de vida media de eliminación del fármaco evaluado.

**5) Requisitos para reducir sesgos:**

Se describirá las medidas a tomar con el objetivo de eliminar las posibles acciones que pueden introducir sesgos en el estudio.

**IX) SELECCION DE LOS SUJETOS:**

**1) Criterios de inclusión en el ensayo:**

Se especificará procedencia de los sujetos seleccionados así como las pruebas de laboratorio clínico y el examen físico que se les realizará antes de iniciar el estudio. Para las pruebas de laboratorio clínico, se describirá el rango de aceptación para valores normales y al menos deben realizarse:

- Análisis Hematológicos: Hemograma completo (no incluye Eritrosedimentación).
- Análisis Bioquímicos: Glucosa, Colesterol, GGT, Creatinina, Urea, Fosfatasa Alcalina, TGP, TGO, Proteínas y Bilirrubina Total.
- Análisis de Orina: Densidad, pH, Glucosa, Bilis, Leucocitos y Hematíes.
- Serología, Virus HIV, Antígeno de Superficie para la Hepatitis B y Anticuerpos para el virus de la Hepatitis C (en dependencia del tipo de fármaco en estudio).

Para los sujetos que participarán en el estudio, se describirá:

- Edad (entre 18 y 55 años) y sexo.
- Peso y Talla: Hacer referencia al Índice de Quetelet (entre 19 y 26):  $\text{Peso (Kg)/Talla (m}^2\text{)}$   
o  $\pm 10\%$  del peso ideal.
- Consentimiento del sujeto de aceptación por escrito del estudio.
- Ingestión permitida o no de otros medicamentos.
- Ingestión de alcohol, bebidas que contengan xantinas, cola, etc.
- Estado psíquico adecuado.
- Ausencia de signos o síntomas de alguna enfermedad.
- Actividad física permitida (justificación).
- Hábito de fumar (justificación).

- Historia clínica con examen físico por aparatos.
- Cuando existan evidencias documentadas que permitan considerar que el polimorfismo genético en el aclaramiento, juega un papel importante en la cinética del producto, es conveniente tenerlo en cuenta a la hora de seleccionar a los sujetos. En algunos casos, el carácter tóxico de la sustancia activa estudiada puede ser tal, que sólo puedan estudiarse pacientes, con precauciones especiales y bajo estricta vigilancia médica.

## 2) Criterios de exclusión del ensayo:

Se declararán las causas que puedan provocar que los sujetos no sean aceptados para participar en el estudio. Se mencionan a continuación elementos a tener en cuenta (aunque no deben estar limitados a estos únicamente):

- Incumplimiento de alguno de los criterios de inclusión.
- Antecedentes de alergia, idiosincrasia o hipersensibilidad conocida a fármacos.
- Serología positiva para el antígeno de la hepatitis B o el virus de HIV.
- Consumo importante de bebidas alcohólicas o que contengan xantinas.
- Historia previa de alcoholismo y/o farmacodependencia.
- Haber sido intervenido quirúrgicamente durante los 6 meses previos al comienzo del estudio.
- Haber donado sangre 2 meses previo al inicio del estudio.
- Presentar historia o evidencias clínicas de las siguientes entidades: úlcera gastroduodenal, enfermedad hepática, renal, cardiovascular, respiratoria, neurológica, endocrina, anemia, trastorno de la coagulación u otra enfermedad crónica.

## 3) Criterios de salida del ensayo después de la inclusión:

Se mencionarán las causas por las cuales un sujeto seleccionado para participar en el estudio puede, debe o quiere abandonar el estudio durante la realización del mismo.

## 4) Conducta ante la salida de un sujeto del estudio:

Se especificará qué medidas se tomarán en el caso que uno o varios sujetos resulten salida del estudio.

## X) TRATAMIENTO:

Los productos sometidos a investigación deberán cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación. Se informará de los resultados del control de lotes del producto en estudio. Los productos en estudio, ya sean Equivalentes o Alternativas Farmacéuticas, se comparan con el Producto de Referencia reconocido por la Autoridad Reguladora de Medicamentos.



**1) Esquema de los grupos de tratamiento que se vayan a utilizar (descripción del tratamiento en cada grupo):**

Se describirá el esquema de administración de los grupos de tratamiento, especificando el período de lavado. Se presentará una tabla donde se recojan los siguientes datos:

- Tratamiento.
- Cantidad de sujetos.
- Secuencia de administración según período.

**2) Información detallada de los productos que se vayan a ensayar:**

**Producto en estudio:**

- Composición completa de cada forma de dosis.
- Fecha de fabricación y plazo de validez
- Tamaño y número de lote

**Producto de referencia:**

- Nombre genérico y comercial
- Forma farmacéutica
- Clasificación (ATC).
- Entidad productora y país de fabricación.
- Determinación del contenido de los principios activos

**3) Dosis a administrar y justificación de la misma:**

Debe explicarse y justificarse la selección de la dosis a administrar.

**4) Vía de administración, frecuencia y duración del tratamiento:**

Debe explicarse y justificarse la elección de la vía de administración así como la frecuencia y duración del tratamiento.

**5) Medidas que deben tomarse para garantizar la seguridad en la manipulación de los productos:**

Debe especificarse las medidas necesarias que deben tomarse para garantizar la integridad, calidad e identidad durante el almacenamiento y manipulación de los productos.

**6) Condiciones de la Administración:**

Como un aspecto más para tratar de reducir al mínimo la variación intra e interindividual de los sujetos, la administración del producto de prueba y de referencia debe estar normalizada. Debe especificarse todo lo relacionado con la ingesta de alimentos. Preferiblemente los sujetos deberán estar en ayunas, al menos, desde la noche anterior a la administración de los

productos. Cuando sea necesario que ingieran una dieta estandarizada en un momento determinado antes o después del tratamiento, debe justificarse con una base científica probada.

La administración del medicamento siempre se realizará en el horario de la mañana. En caso contrario deberá justificarse. Se establecerá el ajuste de horario y características de la dieta a ingerir posterior a la administración del tratamiento (generalmente de 2 a 4 horas después de la administración).

Para los estudios de dosis repetida, se explicarán las medidas a tomar para dar cumplimiento a la administración de los productos o la verificación de la misma.

Dado que la ingestión de líquidos puede influir enormemente en el vaciamiento gástrico, este aspecto deberá especificarse y normalizarse de forma estricta declarando la cantidad de líquido a ingerir en el momento de la administración y que no podrá ingerir agua o cualquier otra bebida 1 hora antes y hasta 1 hora después de la administración del producto. Los alimentos serán administrados 4 horas después de la administración.

Los sujetos deberán abstenerse de tomar alimentos y bebidas que puedan afectar las funciones gastrointestinal, circulatoria, hepática o renal (ej. bebidas que contengan alcohol, xantinas, jugos naturales, etc.).

En algunos casos como la biodisponibilidad de un fármaco puede estar influenciada por el tiempo de tránsito gastrointestinal y el flujo sanguíneo regional, deberá ser normalizada la postura o la actividad física.

#### **7) Enmascaramiento:**

Se especificarán detalladamente las medidas a tomar para garantizar el cumplimiento del grado de enmascaramiento propuesto para el estudio.

#### **8) Tratamientos concomitantes:**

En caso de ser necesario se describirán los fármacos que pueden ser administrados durante el estudio para la prevención de reacciones adversas o cualquier otra situación contemplada en el protocolo. Se especificará dosis y frecuencia de administración.

### **XI) REACCIONES ADVERSAS:**

#### **1) Reacciones adversas que pueden presentarse y métodos para registrarlas:**

Deben describirse las reacciones adversas que pueden aparecer por la administración del producto, especialmente aquellas que pudieran presentarse a la dosis empleada en el estudio. Se describirá detalladamente, la forma en que se registrará y notificará la aparición de cualquier reacción adversa. De igual forma se describirá el método para clasificar a las mismas según su grado de intensidad así como establecer la relación de causalidad entre el fármaco administrado y el evento adverso presentado por el voluntario.

#### **2) Conducta a seguir frente a las reacciones adversas del tratamiento:**

Se describirá detalladamente la conducta a seguir en caso de que se produzca una reacción adversa, así como el tratamiento de las mismas y la acción del personal médico y de enfermería.

### **3) Evaluación de la Tolerabilidad:**

Debe ser evaluada a través de la "Seguridad Biológica" y "Seguridad Clínica". La seguridad biológica se estima generalmente mediante la realización de análisis clínicos de hematología, bioquímica y orina al inicio y al final del estudio. La seguridad clínica se analiza habitualmente mediante el registro de los signos vitales en cada período de estudio antes, al intermedio y al final de la administración de los productos.

## **XII) TIPOS DE MUESTRAS BIOLÓGICAS:**

### **1) Obtención de las muestras:**

Se describirá que tipo de muestra biológica se utilizará en el estudio (sangre, orina, suero, plasma, saliva, etc.) y la forma en que las mismas se obtendrán. También se detallarán los tiempos de toma de muestra.

Deberá hacerse un muestreo suficientemente largo para cubrir al menos el 80 % del área bajo la curva de concentración plasmática extrapolada al infinito. La extrapolación se basará en el conocimiento que se tenga del tiempo de vida media de eliminación.

### **2) Recolección y manipulación de las muestras:**

Se detallará cómo deben tratarse las muestras obtenidas, previamente a su análisis. Se indicará si debe añadirse o no anticoagulante (tipo, cantidad, etc.), si precisan centrifugación inmediata y a que velocidad, tiempo de centrifugación, temperatura y condiciones de almacenamiento.

### **3) Criterios de inclusión y exclusión de las muestras:**

Se detallarán los criterios que permitan incluir las muestras obtenidas para el análisis de las mismas (identificación, almacenamiento, etc.), así como las causas que no permitirían su inclusión en el análisis posterior de las mismas.

### **4) Identificación de las muestras:**

Se explicará detalladamente la forma en que se identificarán las muestras que se obtengan (código, símbolos, etc.) y el significado de dicha identificación.

## **XIII) TÉCNICA ANALÍTICA:**

Debe describirse detalladamente la técnica analítica y el método de validación a utilizar. Esta descripción deberá contener (aunque no está limitada a ellos) los siguientes acápites:

- Descripción del método analítico. Literatura revisada.
- Equipamiento.
- Materiales y reactivos.
- Preparación de soluciones.

- Preparación de patrones.
- Método de extracción.
- Condiciones cromatográficas.
- Validación del método analítico según se describe en el acápite 5.8 de la Regulación, adicionando aspectos relacionados con la estabilidad de las muestras, preparación de la curva estándar, controles, concentraciones y frecuencia de su uso y el procesamiento estadístico.

#### **XIV) TRATAMIENTO FARMACOCINETICO:**

Obtenidos los niveles evaluados (ya sea en sangre, orina, suero, plasma, saliva, según corresponda) tras la administración de las formas de dosis sometidas a estudio, se estimarán mediante Técnicas No Compartimentales, los parámetros farmacocinéticos representativos de la biodisponibilidad en magnitud y velocidad. No se recomienda el uso exclusivo de modelos compartimentales clásicos, a no ser que se haya validado el modelo farmacocinético para la sustancia activa y los productos. Se especificarán los programas de computación que se utilizarán para el cálculo de los diferentes parámetros farmacocinéticos.

Como parámetro de magnitud en el caso de niveles plasmáticos (se detalla por ser el más frecuente) se calculará el AUC desde  $t = 0$ , hasta  $t = \infty$ . Debe especificarse el método de cálculo empleado (trapezoidal, log-trapezoidal, mixto) y como parámetro de velocidad se calcularán la  $C_{max}$  y el  $t_{max}$ .

Para la estimación de la biodisponibilidad la expresión comúnmente utilizada es:

$$F = AUC_{0-\infty} \cdot CL / D$$

Donde:

- F = fracción de dosis que alcanza inalterada la circulación sistémica
- AUC = área bajo la curva
- CL = aclaramiento plasmático
- D = dosis administrada

Por lo que la Biodisponibilidad absoluta de un fármaco podrá calcularse mediante la expresión:

$$F_{abs} = F_{oral} / F_{endovenoso}$$

De igual forma la Biodisponibilidad Relativa podrá ser calculada por la relación,

$$F_{relativa} = F_{estudio} / F_{referencia}$$

En ambos casos puede suprimirse el aclaramiento y la dosis si se asume que el primero resulta constante para cada individuo durante la administración del fármaco por ambas vías o si se administra igual dosis respectivamente.

En los estudios de bioequivalencia a dosis repetida se estimarán los parámetros que definen a la biodisponibilidad en magnitud y velocidad, en el estado estacionario:

- como parámetro de magnitud se calculará el ABC durante un intervalo de dosificación

(AUC  $\tau$ ).

- como parámetro de velocidad se calculará, además de la  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  y el  $t_{max}$ , el HVD (50%  $C_{max}$ ), fluctuación del pico (% PTF), el % SWING y la fluctuación del área bajo la curva (AUCF).

Se explicará hasta qué tiempo de extracción se utilizarán los valores de concentración plasmática para realizar los diferentes cálculos (  $AUC_{0-\infty}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-last}$ ,  $AUC_{0-loq}$ ,  $K_c$ , etc.)

Como información complementaria se podrán calcular otros parámetros farmacocinéticos de interés, tales como, la constante de eliminación terminal ( $K_e$ ), el tiempo de vida media plasmática ( $t_{1/2}$ ) y el tiempo medio de residencia (MRT), en todos los casos se especificarán los métodos de cálculos.

## **XV) MANEJO DE DATOS:**

### **1) Modelos de recolección de la información y descripción del contenido:**

Se enumerará y describirá cada uno de los modelos a utilizar en el estudio.

### **2) Procedimiento para el manejo y uso de la información:**

Se explicará la forma de llenar cada uno de los modelos con los datos que se obtengan así como el personal encargado de esta actividad. Se especificará el lugar donde permanecerá cada modelo.

### **3) Procesamiento de la información:**

Se describirán los métodos y programas de computación utilizados para el procesamiento de los datos obtenidos, tales como: entrada y manipulación en los ordenadores de los datos registrados en los Cuadernos de Recogida de Datos, forma de introducir los mismos y métodos de comprobación de las bases de datos obtenidas.

### **4) Conservación de la información:**

Se describirá el o los métodos para conservar y almacenar toda la información que se genere durante la realización del estudio, así como el período y lugar de almacenamiento.

## **XVI) ESTADISTICA:**

### **Plan de análisis estadístico:**

Se mencionarán los programas de computación utilizados para realizar el análisis estadístico de los datos obtenidos. Se describirán los cálculos para cada variable o parámetro farmacocinético.

Se comentarán detalladamente los siguientes aspectos:

- Proceso de Exploración de Datos:

Se analizará la distribución de las variables estudiadas así como la presencia de valores outlier y extremos en las observaciones. Se analizará el cumplimiento de las hipótesis necesarias para la aplicación de los test estadísticos, lo que permitirá la utilización de técnicas paramétricas o de distribución libre.

- Análisis de varianza y potencia del estudio:

Se hará mención a las fuentes de variación consideradas así como el nivel de significación adoptado y la potencia del ensayo.

- Intervalo de confianza:

Se describirán los intervalos de confianza y el método utilizado para su cálculo así como el nivel de significación empleado.

- Transformación logarítmica de los datos:

Se discutirá la necesidad de transformar o no los datos.

## **XVII) TOMA DE DECISION:**

Quedará bien establecido y justificado el criterio de toma de decisión de bioequivalencia o no, del producto en estudio respecto al de referencia, estableciendo el rango de bioequivalencia dentro del que deben encontrarse los límites superior e inferior del intervalo de confianza calculado. Intervalos de aceptación utilizados con mayor frecuencia, para los principales parámetros farmacocinéticos se describen en el acápite 5.9.1 de la Regulación.

## **XVIII) CALENDARIO GENERAL:**

Se describirá la fecha propuesta para el inicio y terminación de las siguientes etapas:

- Planificación del estudio y confección del protocolo.
- Aprobación del Protocolo por el Comité de Revisión y Ética (CER) o el Comité de Ética en la Investigación Clínica (CEIC) y el CECMED
- Organización de la ejecución.
- Selección y chequeo de los voluntarios.
- Realización del estudio.
- Análisis de las muestras.
- Procesamiento de la información.
- Análisis farmacocinético y estadístico.
- Confección del Informe Final.
- Entrega del Informe Final.

Se describirá toda la estructura administrativa y organizativa para el desarrollo del estudio. De igual forma se describirá el intercambio e interrelación entre los especialistas que participarán en el estudio y radican en diferentes instalaciones (Laboratorio Clínico, Laboratorio de Analítica, Area Clínica, Centro Promotor y Centro Coordinador).

## **XIX) CONSIDERACIONES PRACTICAS:**

### **1) Deberes y Responsabilidades:**

Se establecerán los deberes y responsabilidades para:

- La Institución.
- Promotor
- Investigador Principal.
- Investigadores Participantes.
- Monitor del Estudio.
- Analistas y Técnicos.

**2) Flujo de documentos:**

Se establecerá por escrito el sitio hacia donde deben dirigirse los modelos, informes, cuadernos de recogida de datos (CRD) y cualquier otra documentación que se genere durante el estudio, etc., para el procesamiento de la información y redacción del Informe Final.

**3) Confidencialidad de la Información:**

Se determinará el grado de confidencialidad de los datos obtenidos y el personal con acceso a ellos, así como el lugar y medios donde se archivarán los mismos.

**4) Modificaciones al Protocolo:**

Toda modificación que se le realice al Protocolo deberá estar debidamente justificada y ser sometida a la evaluación y aprobación por el CER y el CECMED. El Investigador principal del estudio debe poner en conocimiento a todos los participantes en dicho estudio de las modificaciones aprobadas. La misma aparecerá como un anexo al protocolo original.

**5) Plan de auditorias o de aseguramiento de la calidad:**

Se especificará que el estudio será sometido a un plan de auditorias internas y externas según lo establezcan el promotor del estudio y el centro que realiza el estudio.

**XX) REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:**

Deberán describir y acotar todas las referencias bibliográficas utilizadas desde la preparación del estudio hasta la confección del informe final.

**XXI) ANEXOS:**

En este acápite debe incluirse el modelo de consentimiento informado, plan de tratamiento de reacciones adversas, todos los modelos que forman parte del Cuaderno de Recogida de Datos de cada paciente, modelos del expediente del investigador, el dictamen y aprobación del CER o CEIC, Certificado de Autorización del CECMED y cualquier otro documento que se haya generado durante la planificación del estudio y sea necesario para la ejecución y conducción del mismo.

**ANEXO No. 5**

**LISTADO DE PRODUCTOS DE REFERENCIA RECOMENDADOS POR LA OMS**

<b>DCI o Nombre Común</b>	<b>Forma de dosis y fortaleza</b>	<b>Marca Comercial</b>	<b>Compañía/Primer mercado</b>
Albendazol	Tabletas chupables, 200 mg	Zentel	SmithKline Beecham/Francia
Clorhidrato de amilorida	Tabletas, 5 mg	Midamor	Merck Sharp & Dohme/Alemania
Aminofilina	Tabletas, 100 mg	Aminophylin	BYK Gulden Lomberg/Alemania
Clorhidrato de amitriptilina	Tabletas, 25 mg	Elavil	Zeneca/EU
Amoxicilina	Cápsulas, 250, 500 mg	Amoxil	SmithKline Beecham/RU
Amoxicilina	Polvo para suspensión oral, 125 mg/5 mL	Amoxil	SmithKline Beecham/RU
Amoxicilina	Tabletas, 250, 500 mg	Amoxil	SmithKline Beecham/RU
Atenolol	Tabletas, 50, 100 mg	Tenormin	Zeneca/RU
Sulfato de atropina	Colirio, 0,1%, 0,5%	Atropin	Ciba Vision (Novartis)/Suiza
Beznidazol	Tabletas 100 mg	Radail	Roche/Argentina
Clorhidrato de biperiden	Tabletas, 2 mg	Akeniton	Knoll/Alemania
Captopril	Tabletas	Capoten	Bristol-Meyers Squibb/EU
Carbamazepina	Tabletas 100, 200 mg	Tegretol	Novartis/Suiza
Cloranfenicol	Cápsulas, 250 mg	Chloromycetin	Parke-Davis/EU
Succinato sódico de cloranfenicol	Suspensión inyectable 0,5 g/2 mL	Chloromycetin	Pake Davis/EU
Cloroquina	Tabletas 25, 100 mg	Alaren	Sanofi Winthrop/EU
Fosfato de cloroquina	Tabletas, 150, 500 mg	Alaren Fosfato	Sanofi Winthrop/EU
Maleato H de clorfenamina	Tabletas, 4 mg	Chlortrimeton	Schering-Plugh/EU
Ciclosporina	Cápsulas, 25 mg	Sandimmun	Novartis/Suiza
Cimetidina	Tabletas, 200 mg	Tagamet	SmithKline Beecham/Francia
Clorhidrato de ciprofloxacino	Tabletas 250 mg	Ciprobay	Bayer/Alemania
Clofazimina	Cápsulas 50, 100 mg	Lamprene	Novartis/Suiza
Citrato de clomifeno	Tabletas, 50 mg	Clomid	Hoeschst Marion Roussel/EU
Clomipramina	Cápsulas 10, 25 mg	Anafranil	Novartis/Suiza
Clonazepam	Tabletas	Rivotril	Roche/Suiza
Cloxacilina	Cápsulas, 500 mg	Penstaphon	Bristol-Myers Squibb/Bélgica
Cloxacilina	P/ para suspensión oral 125 mg/5 mL	Tegopen	Bristol-Myers Squibb/EU
Ciclofosfamida	Tabletas, 25, 50mg	Endoxana	ASTA Medica/RU
Dapsona	Tabletas 25, 50, 100 mg	Dapsone	Jacobus/EU
Acetato de desmopresina	Nsp, 10 mcg	DDAVP	Ferring/EU
Dexametasona	Tab, 500 mcg, 4 mg	Decadron	Merck Sharp & Dohme/EU
Diazepam	Tabletas, 2, 5 mg	Valium	Roche/EU
Doxazocin	Tabletas, 1, 2,4 mg	Caldura	Pfizer/Alemania
Hiclato de doxiciclina	Cápsulas, 100 mg	Vibramycin	Pfizer/Alemania
Hiclato de doxiciclina	Tabletas 100 mg	Vibramycin	Pfizer/Canadá
Clorhidrato de epinefrina	Colirio, 2%	Suprarenin	Hoechst Marion Roussel/Alemania
Ergocalciferol	Cápsulas, 1,25 mg	Drisolol	Sanofi/EU
Ergocalciferol	Osl, 250 mcg/mL	Drisolol	Sanofi/EU
<b>DCI o Nombre Común</b>	<b>Forma de dosis y fortaleza</b>	<b>Marca Comercial</b>	<b>Compañía/Primer mercado</b>
Ergocalciferol	Tabletas 1,25 mg	Drisolol	Sanofi/EU



Etinilestradiol	Tabletas 10, 20, 50 µg	Pregynon C	Schering/Alemania
Etinilestradiol + levonorgestrel	Tabletas 30 µg +150 µg 30 mcg+250 mcg	Nordette-21	Wyeth-Ayerst/EU
Etosuximida	Cápsulas, 250 mg	Zarotin	Parke-Davis/EU
Etosuximida	Jarabe, 250 mg/5 mL	Zarotin	Parke-Davis/EU
Etoposida	Cápsulas, 100 mg	Vepesid	Bristol-Myers Squibb/Holanda
Etoposida	Inyección 20 mg/mL, 50 mg/mL	Vepesid	Bristol-Myers Squibb/EU
Flucitosina	Cápsulas, 250 mg	Ancobon	ICN Pharmaceuticals/EU
Acetato de fludicortisona	Tabletas, 100 mcg	Florinef	Bristol Myers Squibb/EU
Fluoracilo	Ungüento, 5%	Efudix	Roche/EU
Decanoato de flufenazina	Inyección de depósito 25 mg/1 mL	Prolixin Decanoate	Bristol Myers Squibb/EU
Enantato de flufenazina	Inyección de depósito 25 mg/1 mL	Prolixin Enantate	Bristol Myers Squibb/EU
Furosemida	Tabletas, 40 mg	Lasix	Hoechst Marion Roussel/Alemania
Trinitrato de glicerilo	Tab subling 500 µg Cápsulas chupables 800 mcg	Nitroglicerín Wander	Novartis/Suiza
Griseofulvina	Cápsulas, 125 y 250 mg	Grisactin	Zeneca/EU
Griseofulvina	Tabletas, 125 y 250 mg	Fulcin	Zeneca/RU
Haloperidol	Tabletas, 2, 5 mg	Haldol	Janssen/Bélgica
Clorhidrato de hidralazina	Polvo para inyección 20 mg	Apresoline	Novartis/RU
Clorhidrato de hidralazina	Tabletas, 25, 50 mg	Apresoline	Novartis/Holanda
Hidroclorotiazida	Tabletas, 25, 50 mg	Hydrosaluric	Merck Sharp & Dohme/RU
Ibuprofeno	Tabletas 200 mg	Nurofen	Boots/RU
Idoxuridina	Colirio 0,1%	Herplex	Allergan/EU
Idoxuridina	Eyo 0,2%	Herplex	Allergan/EU
Imipenem+cilastatin sódico	Polvo para inyección, 250 mg+250 mg, 500 mg+500 mg	Tienam	Merck Sharp & Dohme/Italia
Insulina soluble	Inyección, 40, 80, 100 UI/mL	Actrapid	Novo Nordisk/Alemania
Insulina soluble	Inyección, 40, 80, 100 UI/mL	Novolin R	Novo Nordisk/EU, Japón
Insulina de acción intermedia	Inyección, 40, 80, 100 UI/mL	Homulin L	Eli Lilly/EU
Insulina isophane	Inyección, 40, 80, 100 UI/mL	Homulin N	Eli Lilly/EU
Bromuro de ipratropium	Inhalaciones 20 mcg por dosis metrada	Atrovent	Boehringer Ingelheim/EU
Hierro dextrana	Inyección, 50 mg eq/mL	Infed	Shein/EU
Dinitrato de isosorbide	Tabletas sublinguales, 5 mg	Isordil	Wyesth-Ayerst/EU
Ivermectina	Tabletas nucleadas, 6 mg	Stromectol/Mectizan	Merck Sharp & Dohme/Holanda
Ketoconazol	Suspensión oral, 100 mg/5 mL	Nizoral	Janssen/Bélgica

DCI o Nombre Común	Forma de dosis y fortaleza	Marca Comercial	Compañía/Primer mercado
--------------------	----------------------------	-----------------	-------------------------

Ketoconazol	Tabletas, 200 mg	Nizoral	Janssen/Bélgica
Clorhidrato de levamisol	Tabletas, 50 , 150 mg	Ergamisol	Janssen/Bélgica
Levodopa+carbidopa	Tab, 100 mg+10 mg 250 mg+50 mg	Sinemet	Merck Sharp & Dohme/Italia
Levonorgestrel	Tabletas, 30 mcg	Microval	Wyeth-Ayerst/Alemania
Carbonato de litio	Cápsulas, 300 mg	Quinonum	SmithKline Beecham/Alemania
Carbonato de litio	Tabletas, 300 mg	Quinonum	SmithKline Beecham/Alemania
Mebendazol	Tabletas chupables, 100, 500 mg	Vermox	Janssen/Bélgica
Acetato de medroxi progesterona	Tabletas, 5 mg	Provera	Pharmacia-Upjohn/EU
Acetato de medroxi progesterona	Iny. depósito 150 mg/mL	Depo-Provera	Pharmacia-Upjohn/EU
Clorhidrato de mefloquina	Tabletas, 250 mg	Lariam	Roche/Suiza
Metildopa	Tabletas, 250 mg	Aldomet	Merck Sharp & Dohme/España
Clorhidrato de metoclopramida	Tabletas, 10 mg	Primperan	Synthelabo/Francia
Nitrato de miconazol	Crema y ung., 2%	Daktarin	Janssen/Bélgica
Acido nalidíxico	Tab y cáps, 500 mg	Neggran	Sanofi Wunthrop/EU
Bromuro de neostigmina	Tabletas 15 mg	Prostigmin	Roche/Alemania
Niclosamida	Tabletas masticables 500 mg	Yomesan	Bayer/Alemania
Nifedipino	Cápsulas y tabletas, 10 mg	Adalat-10 Adalat-T 10	Bayer/Alemania
Nufirtimox	Tab., 30,120, 250 mg	Lampit	Bayer/Argentina
Nitrofurantoína	Tabletas, 100 mg	Furadantin	Procter & Gamble/RU
Enantato de noretisterona	Solución oleosa	Noristerat	Schering/Sur Africa
Nistatina	Trociscos, 100 000 UI	Nystan	Bristol-Myers Squibb/RU
Nistatina	Tabletas vaginales, 100 000 UI	Mycostatine	Bristol Myers Squibb/Francia
Nistatina	Tabletas 500 000 UI	Mycostatina	Bristol-Myers Squibb/EU
Oxamniquina	Cápsulas, 250 mg	Mansil/Vansi	Pfizer/Brasil
Oxamniquina	Jarabe, 250 mg	Mansil/Vansi	Pfizer/Brasil
Paracetamol	Suspensión, 100, 125, 250, 500, 1 000 mg	Ben-U-ron	Bene/Alemania
Penicilamina	Tabletas 250 mg	Depen	Carter-Wallace/EU
Penicilamina	Cápsulas 250 mg	Cuprimine	Merck Sharp & Dohme/EU
Fenobarbital	Tabletas 15 mg	Luminaletten	Desitin/Alemania
Fenobarbital	Tabletas 100 mg	Luminal	Desetin/Alemania
Fenoximetilpenicila	Polvo para suspensión oral	V-Cillin K	Eli Lilly/EU
Fenoximetilpenicila	Tabletas 250 mg	V-Cillin K	Eli Lilly/EU
Fenitoína sódica	Cápsulas, 25, 30,50, 100 mg	Dilantin Kapseals	Parke Davis/EU
Fenitoína sódica	Tabletas, 25, 30,50, 100 mg	Dilantin Infatabs	Parke Davis/EU
Fitomenadiona	Tabletas, 10 mg	Konakion	Roche/Suiza

DCI o Nombre	Forma de dosis y	Marca Comercial	Compañía/Primer mercado
--------------	------------------	-----------------	-------------------------

<b>Común</b>	<b>fortaleza</b>		
Prazicuantel	Tabletas, 150 mg	Biltricide	Bayer/Alemania
Prednisolona	Tabletas, 1,5 mg	Scherisolon	Schering/Colombia, Uruguay
Prednisolona s. fosfato	Colirio	Ultracortenol	Ciba Vision/Alemania
Clorhidrato de procainamida	Tabletas, 250, 500 mg	Pronestyl	Bristol-Myers Squibb/EU
Procarbazina clorhidrato	Cápsulas, 50 mg	Natulan	Roche/Suiza
Clorhidrato de proguanil	Tabletas, 100 mg	Paludrine	Zeneca/RU
Clorhidrato de propranolol	Tabletas 10, 40 mg	Inderal	Zeneca/RU
Clorhidrato de propranolol	Tabletas 20, 40 mg	Inderal	Zeneca/Japón
Clorhidrato de propranolol	Tabletas, 40 mg	Inderal	Zeneca/RU
Embonato de pirantel	Tabletas chupables, 250 mg	Combantrin	Pfizer/Alemania
Embonato de pirantel	Osp, 250 mg/mL	Combantrin	Pfizer/Alemania
Pirazinamida	Tabletas 400,500, mg	Zinamida	Merck Sharp & Dohme
Pirazinamida+rifampicina +isoniazida	Tabletas 400+150+75 mg, 500+150+150 mg	Rifater	Hoechst Marion Roussel
Bromuro de Piridostigmina	Tabletas 60 mg	Mestionon	Roche/Suiza
Rifampicina	Cápsulas, 150, 300 mg	Rifadin	Grupo Lepetit/Italia
Rifampicina	Tab, 150, 300 mg	Rifadin	Grupo Lepetit/Italia
Rifampicina+isoniazida	Cápsulas, 150+100 mg	Rifinah	Grupo Lepetit/Italia
Sulfadiazina de plata	Crema 1%, 500 g	Silvadene	Hoechst Marion Roussel/EU
Sulfadoxina+pirimetamina	Tabletas, 500+25 mg	Fansidar	Roche/Suiza
Sulfametoxazol+trimetoprim	Suspensión oral, 200+40 mg	Bactrim	Roche/Suiza
Sulfametoxazol+trimetoprim	Suspensión oral, 400+80 mg	Bactrim	Roche/Suiza
Sulfasalazina	Tabletas, 500 mg	Azulfidina	Pharmacia-Upjohn/EU
Citrato de tamoxifeno	Tabletas, 10, 20 mg	Nolvadex	Zeneca/RU
Enantato de testosterona	Inyección, 200 mg/1mL; 250 mg/mL	Testorion Depot	Schering/Alemania
Teofilina	Tabletas, 100, 125,200 , 250, 375,500 mg	Euphylong	BYK-Gulden/Alemania
Mesilato de timolol	Colirio, 0,25%; 0,5%	Timoptol Ophthalmic Solution Timolol Oculdose	Merck Sharp & Dohme/Francia
Mesilato de timolol	Gel, 0,25%; 0,5%	Timoptol LP	Merck Sharp & Dohme/Francia
Tolbutamida	Tabletas, 500 mg	Rastinon	Hoechst Marion Roussel/Alemania
Tricabendazol	Colirio, 0,5 %	Mydracyl	Alcon/RU
Verapamilo	Tabletas, 40,80 mg	Isoptin	Knoll/Alemania

**Fuente:** Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requierments to Establish Interchangeability. Draft 4<sup>th</sup> Revision. WHO, Geneva July 2005.

## ANEXO NO. 6

## TABLAS DE LOS TAMAÑOS DE MUESTRAS, SEGÚN PARÁMETROS ESTADÍSTICOS

**Tabla 1**

Tamaño de muestra para obtener una potencia del 70%, 80% y 90% en el caso de un modelo multiplicativo;  $\alpha = 5\%$ ,  $\theta_1 = 0.8$ ,  $\theta_2 = 1.25$  y varios valores de  $CV_m$

CV <sub>m</sub> (%)	Potencia (%)	Cociente esperado $\theta = \mu_T/\mu_R$							
		0.85	0.90	0.95	1.00	1.05	1.10	1.15	1.20
5.0	70	10	6	4	4	4	4	6	16
7.5		16	6	6	4	6	6	10	34
10.0		28	10	6	6	6	8	16	58
12.5		42	14	8	8	8	12	24	90
15.0		60	18	10	10	10	16	32	128
17.5		80	22	12	12	12	20	44	172
20.0		102	30	16	14	16	26	56	224
22.5		128	36	20	16	20	30	70	282
25.0		158	44	24	20	22	38	84	344
27.5		190	52	28	24	26	44	102	414
30.0		224	60	32	28	32	52	120	490
5.0	80	12	6	4	4	4	6	8	22
7.5		22	8	6	6	6	8	12	44
10.0		36	12	8	6	8	10	20	76
12.5		54	16	10	8	10	14	30	118
15.0		78	22	12	10	12	20	42	168
17.5		104	30	16	14	16	26	56	226
20.0		134	38	20	16	18	32	72	294
22.5		168	46	24	20	24	40	90	368
25.0		206	56	28	24	28	48	110	452
27.5		248	68	34	28	34	58	132	544
30.0		292	80	40	32	38	68	156	642
5.0	90	14	6	4	4	4	6	8	28
7.5		28	10	6	6	6	8	16	60
10.0		48	14	8	8	8	14	26	104
12.5		74	22	12	10	12	18	40	162
15.0		106	30	16	12	16	26	58	232
17.5		142	40	20	16	20	34	76	312
20.0		186	50	26	20	24	44	100	406
22.5		232	64	32	24	30	54	124	510
25.0		284	78	38	28	36	66	152	626
27.5		342	92	44	34	44	78	182	752
30.0		404	108	52	40	52	92	214	888

**Tabla 2**

Tamaño de muestra para obtener una potencia  $(1 - \beta)$  del 70%, 80% y 90% en el caso de un modelo multiplicativo;  $\alpha = 0.05\%$ ,  $\theta_1 = 0.7$ ,  $\theta_2 = \theta_1^{-1} = 1.4286$  y un  $CV_m$  entre 15 y 60%.

$CV_m$ (%)	$1 - \beta$ (%)	Cociente esperado $\theta = \mu_T/\mu_R$												
		0.75	0.80	0.85	0.90	0.95	1.00	1.05	1.10	1.15	1.20	1.25	1.30	1.35
15.0	70	46	14	8	6	6	8	6	6	8	10	14	26	68
20.0		80	24	12	8	8	8	8	8	10	14	24	44	118
25.0		122	34	18	12	10	10	10	12	14	22	34	66	180
30.0		172	48	24	16	12	12	12	14	20	30	48	94	256
35.0		230	64	32	20	16	16	16	20	26	38	64	124	342
40.0		296	80	40	26	20	20	20	24	32	48	80	160	438
45.0		366	100	48	30	24	24	24	28	40	60	100	198	544
50.0		444	120	58	36	30	28	30	34	48	72	120	238	658
55.0		524	142	68	42	34	32	34	40	56	84	142	282	780
60.0		610	164	80	50	40	38	40	46	64	98	164	328	906
15.0	80	60	18	10	8	6	6	6	8	8	12	18	34	88
20.0		104	30	16	10	8	8	8	10	12	18	30	56	154
25.0		160	44	22	14	12	10	12	14	18	28	44	86	236
30.0		226	62	30	20	16	14	16	18	26	38	62	122	336
35.0		302	82	40	26	20	18	20	24	32	50	82	162	448
40.0		388	106	52	32	24	22	24	30	42	62	106	208	576
45.0		482	130	62	38	30	28	30	36	50	78	130	258	714
50.0		582	158	76	46	36	32	34	44	62	94	158	312	864
55.0		688	186	90	54	42	38	40	50	72	110	186	370	1022
60.0		802	216	104	62	48	44	46	58	84	128	216	430	1190
15.0	90	82	24	12	8	8	6	8	8	10	16	24	46	122
20.0		144	40	20	14	10	10	10	12	16	24	40	78	212
25.0		220	60	30	18	14	12	14	18	24	36	60	120	326
30.0		312	86	42	26	18	18	18	24	34	50	86	168	464
35.0		418	114	54	34	24	22	24	32	44	68	114	224	620
40.0		536	144	70	42	30	28	30	40	56	86	144	288	796
45.0		666	180	86	52	38	34	38	48	70	106	180	358	988
50.0		806	216	104	62	46	40	44	58	84	128	216	432	1196
55.0		954	256	122	74	52	48	52	68	98	152	256	512	1416
60.0		108	298	142	86	62	54	60	80	114	176	298	594	1646

**ANEXO NO. 7**

## EVALUACIÓN DE RIESGO SANITARIO DE LOS MEDICAMENTOS

Cuando se establecen las fases del desarrollo de un nuevo medicamento y la relación con su seguridad, se describen en la etapa preclínica los efectos farmacológicos y su toxicidad y se establece un índice terapéutico que es esencial para que se pueda realizar una evaluación beneficio riesgo y se inicie el estudio clínico. La utilización de un medicamento requiere que el beneficio de su empleo sea superior a los riesgos que pueda generar. Idealmente debieran utilizarse medicamentos que aporten un beneficio sin ningún riesgo. En la práctica, el uso de la mayor parte de los medicamentos implica un cierto riesgo que debe intentar reducirse al mínimo.

En la fase I se estudia generalmente la seguridad del producto en investigación en voluntarios sanos y los resultados de estos ensayos clínicos pueden ser críticos para la continuidad del estudio. En los ensayos clínicos de las fases II y III se valoran conjuntamente la eficacia y seguridad del medicamento y se establece una relación eficacia-toxicidad que será decisiva para su registro sanitario.

El registro sanitario un medicamento no implica que se cuente con todas las evidencias de su eficacia y seguridad, de hecho, constantemente se hace necesario adoptar medidas regulatorias que irían desde la modificación de las condiciones de su uso, hasta la retirada del mercado; ejemplos de fármacos retirados del mercado en algunos países por reacciones adversas se muestran en el Anexo No. 1. Por esta razón, una vez comercializados debe continuarse vigilando su seguridad durante toda la vida útil del medicamento.

Cuando el perfil tóxico del nuevo medicamento o de los medicamentos de su clase lo aconsejan suelen iniciarse estudios post - comercialización específicos para vigilarlos. Estos estudios pueden ser fase IV o estudios de corte epidemiológico, cuya finalidad es cuantificar el riesgo o establecer la efectividad y seguridad, por tanto, la relación beneficio/riesgo del medicamento en la práctica clínica habitual. En el caso de que se detecte una frecuencia anómala de alguna reacción adversa se genera una alerta que puede requerir la realización de ensayos clínicos o estudios epidemiológicos específicos para cuantificar los factores de riesgo. Las reacciones adversas producidas por los medicamentos constituyen un problema sanitario importante.

Además de reacciones adversas, los medicamentos producen otros problemas como ineficacia, dependencia o intoxicaciones, aspectos que deben vigilarse ya que originan morbilidad, hospitalización e incluso muerte. Estos problemas implican tener en consideración la evaluación, estimación, monitoreo y manejo de los riesgos asociados al proceso de investigación - desarrollo y su uso en la práctica médica.

Para la medición y clasificación de riesgo de los medicamentos se la elaborado esta herramienta que permite realizar la evaluación de riesgo de los productos y fortalecer así, el respaldo para la intercambiabilidad terapéutica en el país.

Definiciones:

**Riesgo Sanitario Alto (3):** Probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o reacciones adversas graves (muerte, hospitalización del paciente, prolongación de la hospitalización, discapacidad significativa o persistente, incapacidad o amenaza de muerte), cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

**Riesgo Sanitario Intermedio (2):** Probabilidad de aparición de complicaciones de la enfermedad no amenazantes para la vida o para la integridad psicofísica de la persona y/o reacciones adversas, no necesariamente graves, cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

**Riesgo Sanitario Bajo (1):** Probabilidad de aparición de una complicación menor de la enfermedad y/o reacciones adversas leves, cuando la concentración sanguínea del principio activo no se encuentra dentro de la ventana terapéutica.

### **Algoritmo para la evaluación de riesgo de los productos**

Aspectos a tomar en consideración para el establecimiento de las Categorías de Riesgo:

- Información de seguridad de los medicamentos, representada por el establecimiento de un Margen Terapéutico Estimado (dosis mínima estudiada/ dosis máxima reconocida) que fluctúa alrededor del valor 2.
- Prevalencia de uso del producto y Tiempo de comercialización, se evalúan en conjunto, estableciendo como límite 5 años, para hacer las consideraciones de riesgo.
- Clasificación farmacológica, atendiendo al Sistema Internacional de Clasificación Anatómo-Terapéutico-Química, ATC del Consejo Médico Nórdico, codificando los grupos farmacológicos, hasta el nivel terapéutico.
- Población a la que va dirigida, teniendo en consideración para el establecimiento del puntaje de riesgo, su indicación en poblaciones especiales (Embarazo, Lactancia, Pediatría, Geriatría, Insuf. Renal y hepática), así como, la población diana (la específica para una indicación determinada).
- Gravedad de las RAM, aquí se establece el puntaje de acuerdo con la clasificación de la OMS, tomando en consideración desde el aumento de la mortalidad y amenaza vital para el mayor puntaje (3), el aumento de ingresos hospitalarios o prolongación de la estadía, o enfermedad incapacitante, o aparición de RAM moderada, para el puntaje de 2 y la aparición de RAM leves para 1 punto.

Todos estos aspectos conforman el algoritmo para la evaluación de riesgo, donde la clasificación de riesgo dependerá de la magnitud y/o, complejidad y/o características de cada uno de estos elementos en los diferentes productos que se evalúan. El cuadro No.1, expone la estructura del algoritmo para evaluación de riesgo, donde se relacionan los aspectos evaluados y su clasificación en correspondencia con la categoría de riesgo que le corresponde.

#### **Cuadro No.1. Algoritmo para la evaluación de riesgo de los productos**

Aspectos a tomar en cuenta	Categorías de riesgo		
	Alto	Intermedio	Bajo
<b>Margen Terapéutico Estimado ( Dosis mínima estudiada/ Dosis máxima reconocida) = 2</b>			
≤ 2	3		
> 2		2	
Productos que se administran a dosis única, los que no se puede establecer dosis máxima, uso profiláctico, entre otros.			1
<b>Tiempo de comercialización</b>			
+ de 5 años			1
- de 5 años		2	
Nuevo Producto	3		
<b>Clasificación farmacológica</b>			
Antiinfeccioso, Cardiovascular, Nervioso, Antineoplásicos, Sangre, Inmunomoduladores, otros Biológicos	3		
Endocrino Metabólico, Músculo esquelético, Parasitología, Respiratorio		2	
Dermatológico, Digestivo, Genitourinario, Órganos sensoriales, Varios.			1
<b>Población a la que va dirigida (Precauciones Especiales)</b>			
Poblaciones especiales (Embarazo, Lactancia, Pediatría, Geriatría)	3		
Casos especiales (Insuf. Renal y hepática)	3		
Población diana (específica para una indicación determinada)		2	
No aparezca en los grupos anteriores			1
<b>Gravedad de la RAM</b>			
Aumento de la mortalidad o amenaza vital	3		
Aumento de ingresos hospitalarios o prolongación de la estadía, o enfermedad incapacitante, o RAM moderada		2	
RAM leve			1

En el algoritmo propuesto se hace la sumatoria y se establecen las categorías según el puntaje siguiente:



<b>RIESGO</b>	<b>PUNTUACIÓN</b>
<b>III (Alto)</b>	11 – 18 Puntos
<b>II (Intermedio)</b>	6 – 10 Puntos
<b>I (Bajo)</b>	≤ 5 Puntos

La evaluación del riesgo sanitario de los productos mediante los aspectos señalados en el algoritmo y su clasificación (según puntuación obtenida), deberá incluirse en la documentación que se presenta para cualquier solicitud de trámite de Registro o de autorización de inicio de ensayos. Pueden incluirse además cualquier información, evaluación o valoración de aspectos (de calidad, preclínicos, clínicos, u otros) que faciliten y permitan la evaluación riesgo beneficio del producto mas adecuada.